

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN-PAUL LAVAUX

1^{re} THÈSE. — « EMPLOI DES ÉPOXYDES-4,5 POUR L'INTRODUCTION STÉRÉO-SÉLECTIVE D'UN SUBSTITUANT EN POSITION 4 DES STÉROIDES. »

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 4 juin 1963 devant la Commission d'examen.

MM. QUELET,

Président.

M. JULIA,
RIGAUDY.

} *Examineurs.*

IMPRIMERIE DURAND
LUISANT-CHARTRES

—
1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550210_0033

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN-PAUL LAVAUX

1^{re} THÈSE. — « EMPLOI DES ÉPOXYDES-4,5 POUR L'INTRODUCTION STÉRÉO-SÉLECTIVE D'UN SUBSTITUANT EN POSITION 4 DES STÉROIDES. »

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 4 juin 1963 devant la Commission d'examen.

MM. QUELET,

Président.

M. JULIA,
RIGAUDY.

} *Examineurs.*



IMPRIMERIE DURAND
LUISANT-CHARTRES

1963

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... M. ZAMANSKY.

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie Comparées.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparée.	EHRESMANN	T	Topologie Algébrique.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
PRÉVOST	T	Chimie organique.	GLANGEAUD	T	Géographie phys. et Géologie dynamique.
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie.	GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
TEISSIER	T	Zoologie.	PISOT	T	Tech. Mathém. de la Phys.
MANGENOT	T	Biologie Vég. (Orsay).	ROCH	T	Géologie.
AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	SCHATZMAN	T	Astrophysique.
MONNIER	T	Physiologie Générale.	TERMIER	T	Paléontologie stratig.
PIVETEAU	T	Paléontologie.	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	RIZET	T	Génétique.
LAFFITTE	T	Chimie générale.	ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.	Mme TONNELAT	T	Physique Théorique.
COULOMB	T	Physique du Globe.	DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
Mlle COUSIN	T	Biologie Animale (S.P.C.N.).	SOUGHAY	T	Chimie générale.
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	AIGRAIN	T	Électrotechnique générale.
DRACH	T	Zoologie.	BRUSSET	T	Chimie systématique.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).	M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
EPHRUSSI	T	Génétique.	Mme CHAIX	T	Chimie biologique.
RIVIÈRE	T	Géologie S.P.C.N. et sédim.	Mme HUREL-PY	T	Biologie Végétale (P.C.B.).
GAUTHERET	T	Biologie Vég. (P.C.B.).	PIAUX	T	Chimie (M.P.C.).
LUCAS R.	T	Recherches Physiques.	BRUN	T	Mécan. théorique des Fluides.
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire.	LEDERER	T	Chimie biologique.
ARNULF	T	Optique appliquée.	Mme DUBREIL	T	Mathém. (Agrégation).
MORAND	T	Physique Enseignement.	Mme LELONG	T	Mathématiques II (E.N.S.).
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).	BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
FORTIER	T	Mécanique exp. des Fluides.	COTTE	T	Physique électricité.
DANJON	T	Astronomie.	DUBOIS J. E.	T	Chimie organique.
PETIT	T	Biologie maritime.	LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	MICHEL A.	T	Chimie Minérale (Orsay).
GALLIEN	T	Embryologie.	OLMER	T	Énergétique générale.
EICHORN	T	Botanique.	ROUAULT	T	Électricité (Orsay).
DE CUGNAC	T	Biologie Végétale (S.P.C.N.).	GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie Physique.	BARCHEWITZ	T	Chimie Physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.	BROSSEL	T	Physique atomique.
L'HÉRITIER	T	Biologie Générale (Orsay).	BUSER	T	Physiologie comparée.
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).	CAMUS	T	Physiologie Vég. (B.M.P.V.).
PONCIN	T	Mécanique Générale.	CASTAING	T	Physique II Thermod. (Orsay).
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des Nombres.	CURIEN	T	Minéralogie et Cristallog.
QUELET	T	Chimie Organique.	MOYSE	T	Physiologie Végét. (Orsay).
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.	NOIROT	T	Évolution des Êtres Org.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.	PANNETIER	T	Chimie générale.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.	POSSOMPES	T	Zoologie.
JUNG	T	Pétrographie.	PULLMANN	T	Chimie quantique.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.	TEILLAC	T	Physique Nucl. et Radioactivité.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.	TONNELAT	T	Biologie Physico-chimique.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).	VILLE	T	Économétrie.
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.	WILLEMART	T	Chimie (P.C.B.).
DESTOUCHES	T	Théories Physiques.	DODE	T	Chimie (Orsay).
AMIEL	T	Chimie générale.	FREYMANN	T	Recherches Physiques.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie.	GUINOCHET	T	Biol. Vég. S.P.C.N. (Orsay).
J. P. MATHIEU	T	Physique Optique.	ROLLET	T	Chimie minérale.
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).	Mlle JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
MAY	T	Zoologie (Orsay).	CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie.	ARNOULT	T	Électronique (Orsay).
FELDMANN	T	Biologie Végétale marine.	CHAPELLE	T	Physique (Orsay).
GUINIER	T	Physique des Solides (Orsay).	DELANGE	T	Mathématiques I (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.	DENY	T	Mathématiques Génér. (Orsay).
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.	GERMAIN	T	Mécan. théor. des fluides.
SCHWARTZ	T	Calcul diff. et Intégral.	LUCAS G.	T	Géologie.
CHOUARD	T	Physiologie Végétale.	ALLARD	T	Chimie Physique.
MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).	BERTHELOT	T	Phys. des particules Fond.
BRELOT	T	Calcul diff. et intégral.	BRICARD	T	Météorologie et phys. de l'Atmosphère.
NORMANT	T	Chimie organique.	Mme ALBE-FESSARD	T	Psychophysiologie.
BÉNARD	T	Chimie Minérale.	FRIEDEL	T	Physique des Solides (Orsay).
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).	M. JULIA	T	Études des Moléculaires naturelles complexes.
DOUÉ	T	Statistiques Mathématiques.	LENDER	T	Biol. Animale (S.P.C.N.) (Orsay).
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.	MAGAT	T	Physico-chimie des radioéléments.
ULRICH	T	Physiologie Végétale.	Mlle QUINTIN	T	Électrochimie.
MARÉCHAL	T	Optique théorique et Appl.	MONOD	T	Chimie du métabolisme.
KIRRMANN	T	Théories Chimiques.	BENOIT	T	Physiol. Anim. (Orsay).
CHADEFAUD	T	Botanique.	DE POSSÉL	T	Analyse numérique.
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition.	CHARLOT	T	Chimie analytique.
SALEM	T	Mathématiques générales.	LEMÉE	T	Physiol. Vég. (B.M.P.V.) (Orsay).
LELONG	T	Applic. de l'analyse à la géométrie.	GUÉRIN	T	Chimie (M.P.C.) (Orsay).
			CHATELET M.	T	Chimie (P.C.B.).

JEAN	T	Physique Nucléaire (Orsay).	HOUILLOIN	Biologie Animale P.C.B.
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.).	JULLIEN J.	Chimie (S.P.C.N.) (Orsay).
BERGERARD	T	Zoologie (Orsay).	MALGRANGE	Tech. Math. de la Phys. (Orsay).
BERTIN	T	Electronique (Orsay).	OLIVIER	Antropologie.
BOUSSIÈRES		Chimie des Radioéléments (Orsay).	NOZERAN	T Botanique II (Orsay).
M ^{me} COUTURE	T	Thermodynamique et Méc. Physique.	BLANC-LAPIERRE ...	T Physique (E.N.S.) (Orsay)
ELLENBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe.	CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay).
FRANC	T	Biol. Animale (P.C.B.).	KAHANE	T Mathématiques (Orsay).
SCHNELL		Botanique tropicale (Orsay).	SAMUEL	T Math. (E.N.S. féminines).
STOLKOWSKI	T	Physiologie végétale.	KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay).
ACHER		Chimie Biol. (Orsay).	THIRY	T Mécanique céleste.
BAUDOIN		Biologie animale (P.C.B.).	ABELES	Physique S.P.C.N.
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).	AMAT	Physique P.C.B.
BLAMONT	T	Géophysique Ionosphère.	AUBOIN	Géologie.
BOURREAU		Botanique.	M ^{me} BENOIT-GUEUTAL	Physique Nucléaire. et radioacti-
CURIE D.		Physique (M.G.P.).		vité.
DURAND-DELGA ...	T	Géologie.	BOUGIS	Biologie marine (Villefranche/mer).
FRÉON	T	Chimie organique (Orsay).	BRUHAT	T Mathématiques (M.P.C.).
HELLER	T	Physiologie végétale.	BRUNN	T Géologie historique (Orsay).
TORTRAT	T	Calcul des Probabilités.	CHABBAL	Physique (M.G.P.) (Orsay).
CAILLEUX		Géologie (S.P.C.N.).	DEHEUVELS	T Mathématique Propé. (Orsay).
MAGNAN	T	Physique (S.P.C.N.).	D'ESPAGNAT	Physique théorique (Orsay).
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appl. à la	FURON	Géologie S.P.C.N.
		Chim. Théor. et à la Phys. Nucléaire.	M ^{me} GANS	T Génétique.
M ^{lle} FOURCROY		Biol. Végétale (S.P.C.N.).	GENEVES	Biologie végétale (P.C.B.).
M ^{me} CHOQUET-BRUHAT	T	Méc. Analytique et Méc. céleste.	GUILBERT	Physique (CUS Orléans).
M ^{lle} VEIL		Physiologie Générale.	HUPE	Pétrographie.
LWOFF	T	Microbiologie.	HOLLANDE	T Biologie générale.
SIESTRUNCK	T	Mécan. Phys. et Expérim.	LIONS	T Analyse numérique.
LACOMBE	T	Métallur. des métaux Nucléaires.	MAITTE	Chimie (P.C.B.).
BROCHARD	T	Physique (P.C.B.) (Orsay).	MEYER	Physique propédeutique.
CABANNES	T	Mécanique générale.	NICOLAS	Géologie appliquée.
LESIEUR	T	Mathématiques I (Orsay).	PANIGEL	Biologie générale.
MAZET	T	Mécanique générale (Orsay).	RAVIER	Pétrographie.
CAIRE		Géographie phys. et Géol. Dynamique.	ROSEAU	T Mécanique théorique des Fluides.
COMOLET	T	Mécanique des Fluides.	ROUBINE	Electronique.
CORABŒUF		Physiologie Animale (Orsay).	SILBER	T Chimie (P.C.B.).
DELLOUE		Physique de l'exosphère.	UEBERSFELD	T Electronique.
GORENFLOT		Botanique II (Orsay).	YVON	T Théories Physiques.

Secrétaire général R. POUILLAIN.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Synthèse des Produits Naturels de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris dirigé par M. le Professeur Marc JULIA qui a bien voulu m'y accueillir. Je lui exprime ma respectueuse reconnaissance.

Il a été accompli sous la bienveillance direction de M. Sylvestre JULIA qui m'a fait profiter de ses grandes connaissances et de son expérience. Je le prie d'accepter, avec mes remerciements, l'assurance de mon entier dévouement.

Que mes camarades du laboratoire sachent que je leur suis reconnaissant pour l'aide amicale qu'ils m'ont toujours apportée.

Je remercie la Direction du C.N.R.S. pour l'allocation de recherches qu'elle a bien voulu m'accorder.

Les mesures spectrales ont été faites au laboratoire de Spectrophotométrie de l'E.N.S.C.P. (M^{lle} le Professeur QUINTIN) par M^{me} BEYNEL et M^{lle} MAZER. Les microanalyses ont été exécutées par M. BAGILET et par le Service central de Microanalyse du C.N.R.S. Je leur exprime toute ma gratitude.

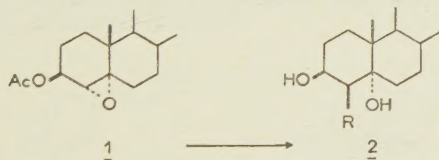
CHAPITRE PREMIER

Généralités.

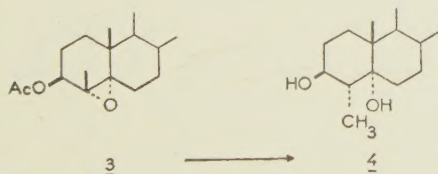
Les époxydes sont connus (1) pour être des intermédiaires commodes de synthèse pour introduire stéréospécifiquement des fonctions nouvelles à la place de doubles liaisons éthyléniques. Les réactions d'ouverture des époxydes cyclohexaniques sont en effet caractérisées par l'obtention de produits diaxialement substitués selon la règle de FURST-PLATTNER (2, 3). Les quelques exceptions connues à cette règle ont pu être expliquées, soit par l'influence d'une double liaison voisine (4, 5) ou d'un groupe phényle voisin (6, 7, 8), soit par l'existence probable d'une forme intermédiaire bateau (9 à 12).

L'ouverture stéréosélective des époxydes a été très largement exploitée dans le groupe des stéroïdes, pour préparer de nombreux composés portant de nouveaux substituants à une position et dans une stéréochimie déterminées. En particulier, depuis les travaux d'USHAKOV et MADAEVA en 1939 (13) et ceux de FIESER et RIGAUDY en 1951 (14), la réaction des époxydes-5 α ,6 α avec les dérivés de GRIGNARD a trouvé de nombreuses applications pour préparer de nouvelles hormones substituées en 6. Ce grand succès de l'emploi des époxydes-5,6 nous a amené à examiner les propriétés des époxydes-4,5 qui paraissaient encore relativement peu connues. Nous avons surtout étudié la réaction des époxydes-4 α ,5 α avec les dérivés de GRIGNARD.

Les travaux de notre laboratoire ont montré que la réaction de l'iodure de méthylmagnésium sur les époxydes-4 α ,5 α 1 était une préparation efficace de méthyl-4 β stérols (2, R = CH₃) :



et que la réduction par l'hydruide de lithium et d'aluminium des acétoxy-3 β méthyl-4 β époxy-4 α ,5 α stéroïdes 3 donnait des méthyl-4 α stérols 4 :



Nos premiers efforts ont surtout porté sur la synthèse de nouveaux dérivés du méthyl-4 cholestane parce que, depuis quelques années, des stéroïdes et des triterpènes contenant un groupe méthyle en 4 α avaient été isolés de divers tissus animaux et végétaux. Ce sont principalement :

— le lophénol (hydroxy-3 β méthyl-4 α cholestène-7),

trouvé dans les produits d'élimination du rat (15) ainsi que dans le cactus « *Lophocereus Schottii* » (16) et un de ses isomères, l'hydroxy-3 β méthyl-4 α cholestène-8, isolé d'une tumeur chez la souris (17);

— le citrostadiénol (hydroxy-3 β méthyl-4 α éthylidène-24 cholestène-7) retiré des écorces de pamplemousse et d'orange (18) et son isomère en 24-28, l' α_1 -sitostérine probablement identique à l'hydroxy-3 β méthyl-4 α (5 α)-stigmastadiène-7,24 (28) qui vient d'être isolé des feuilles de plants de pommes de terre « *Solanum tuberosum* » (19);

— le cycloeucalénol (diméthyl-4 α ,14 α méthylène-24 cyclo-9 β ,19 cholestanol-3 β) isolé d'un arbre australien « *Eucalyptus microcorys* » (20) et de l'huile de bois d'acajou (21);

— trois antibiotiques : la céphalosporine P₁ (22), l'acide helvolique (23) et l'acide fusidique (24);

— dans le buis « *Buxus sempervirens* L. », on a isolé tout récemment (25) un alcaloïde stéroïde possédant des propriétés antituberculeuses : la cyclobuxine (méthylène-4 méthyl-14 α diméthylamino-3 β ,20 α cyclo-9 β ,19(5 α)-prégnanol-16 α) qui possède les intéressantes particularités d'un noyau cyclopropane en 9 β ,19 et d'un groupement méthylène en 4.

Ces produits sont actuellement les rares substances naturelles intermédiaires entre les stéroïdes (26) et les triterpènes tétracycliques (27). Depuis les travaux de K. BLOCH (28) sur la biogenèse des stéroïdes, on pense que la transformation du squalène en lanostérol puis en cholestérol se ferait par l'intermédiaire de composés monométhylés en 4.

Ceci avait conduit de nombreux auteurs étrangers à développer diverses méthodes pour introduire un groupement méthyle en 4 :

— la monoalcoylation par l'iodure de méthyle et le butylate tertiaire de potassium d'une (5 α)-cholestanone-3 bloquée en 2 (29), de la (5 β)-cholestanone-3 (30), de céto-3 Δ^4 -stéroïdes (31) ou de céto-3 Δ^7 -stéroïdes (32).

— le traitement par l'iodure d'éthylmagnésium des lactones énoliques de cétoacides obtenus par oxydation de céto-3 Δ^4 -stéroïdes (33, 34).

— l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur des pyrrolidino-3 céto-4 Δ^2 -stéroïdes (35) ou sur des méthoxy-3 céto-4 Δ^2 -stéroïdes (36).

— l'action du formol et de thiols sur des céto-3 Δ^4 -stéroïdes suivie de désulfuration (37).

Les méthodes précédentes donnent en général des méthyl-4 cétones α , β -éthyléniques ou des cétones saturées portant le nouveau groupe méthyle à une position équilibrable, tandis que les réactions des époxydes-4 α ,5 α avec l'iodure de méthylmagnésium permettent de placer le nouveau groupe méthyle de manière stéréosélective en position 4 et d'obtenir des composés saturés dans les séries du cholestane, du prégnane et de l'androstane.

En employant d'autres dérivés de GRIGNARD, non seule-

ment le groupe méthyle, mais aussi les groupes éthyle, vinyloxy, éthynyle et phényle ont pu être placés en position 4 β , et les composés obtenus (2, R = CH₃, C₂H₅, C₂H₃, C₂H et C₆H₅) ont permis d'effectuer diverses transformations.

Au cours d'une étude sur les réactions de l'acétoxy-3 β -époxy-4 α , 5 α cholestane en milieu acide ou avec l'éthérate de trifluorure de bore, on a pu finalement mettre en évidence une réaction de voisinage qui fait participer le groupement acétate à l'ouverture de l'époxyde.

Ces travaux avaient déjà fait l'objet de plusieurs brèves communications préliminaires (38, 39, 40, 41).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) Voir une revue d'ensemble sur les réactions des époxydes : R. E. PARKER et N. S. ISAACS, *Chem. Rev.*, 1959, **59**, 737.
- (2) A. FURST et Pl. A. PLATTNER, *Abstracts of Papers*, 12 th International Congress of Pure and Applied Chemistry (New-York), 1951, p. 405.
- (3) D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 1027.
- (4) W. S. KNOWLES et Q. E. THOMPSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 3212.
- (5) G. NOMINE, R. BUCOURT et A. PIERDET, *C.R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 1823.
- (6) R. C. COOKSON et J. HUDEC, *Proc. chem. Soc.*, 1957, p. 24.
- (7) D. C. KLEINFELTER et P. VON R. SCHLEYER, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 2329.
- (8) M. T. DAVIES, D. F. DOBSON, D. F. HAYMAN, G. B. JACKMAN, M. G. LESTER, V. PETROW, O. STEPHENSON et A. A. WEBB, *Tetrahedron*, 1962, **18**, 751.
- (9) Pl. A. PLATTNER, H. HEUSSER et M. FEURER, *Helv. chim. Acta*, 1949, **32**, 587.
- (10) D. H. R. BARTON, D. A. LEWIS et J. F. MCGHIE, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 2907.
- (11) A. S. HALLSWORTH et H. B. HENBEST, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 4604.
- (12) Voir une revue de J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 551.
- (13) M. I. USHAKOV et O. S. MADAeva, *J. gen. Chem. (U.R.S.S.)* 1939, **9**, 436; *Chem. Abstr.*, 1939, **33**, 9309.
- (14) L. F. FIESER et J. RIGAUDY, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4660.
- (15) W. W. WELLS et D. H. NIEDERHISER, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 6569; — D. H. NIEDERHISER et W. W. WELLS, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959, **81**, 300.
- (16) C. DJERASSI, G. W. KRAKOWER, A. J. LEMIN, L. H. LIU, J. S. MILLS et R. VILLOTTI, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 6284.
- (17) A. A. KANDUTSCH et A. E. RUSSEL, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 4114; *J. biol. Chem.*, 1960, **235**, 2253.
- (18) Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, *J. amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6296; — A. WEIZMANN et Y. MAZUR, *J. org. chem.*, 1953, **23**, 832; — Y. MAZUR, A. WEIZMANN et F. SONDHEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 1007 et 6293.
- (19) K. SCHREIBER et G. OSSKE, *Experientia*, 1963, **19**, 69.
- (20) J. S. G. COX, F. E. KING et T. J. KING, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1384; *ibid.*, 1959, p. 514.
- (21) L. AMOROS-MARIN, W. I. TORRES et C. F. ASENJO, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 411.
- (22) B. M. BAIRD, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et G. LOWE, *Proc. chem. Soc.*, 1961, p. 257.
- (23) N. L. ALLINGER et J. L. COKE, *J. org. Chem.*, 1961, **26**, 4522.
- (24) W. O. GODTFREDSEN et S. VANGEDAL, *Tetrahedron*, 1962, **18**, 1029.
- (25) K. S. BROWN et S. M. KUPCHAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 4590 et 4592.
- (26) L. F. FIESER et M. FIESER, *Steroids*, Rheinhold Publishing Corporation, New York, 1959.
- (27) G. OURISSON et P. CRABBE, *Les Triterpènes tétracycliques*, Hermann, Paris, 1961.
- (28) *Ciba Foundation Symposium on the biosynthesis of terpenes and sterols*, J. et A. Churchill Ltd, London, 1959, p. 4. Voir aussi, pour une discussion détaillée, réf. 26 p. 403 et réf. 27 p. 108.
- (29) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et P. C. PHILLIPS, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
- (30) Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 5220.
- (31) N. W. ATWATER, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 5315; — D'après les travaux de J. M. CONIA sur l'alcoylation des cétones α,β -éthyléniques, *Bull. Soc. chim.*, 1954, p. 690 et 943.
- (32) Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 6296.
- (33) G. I. FUJIMOTO, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 1856; — R. D. H. HEARD et P. ZIEGLER, *ibid.*, 1951, **73**, 4036.
- (34) F. SONDHEIMER et Y. MAZUR, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 2906.
- (35) B. CAMERINO, D. CATTAPAN, U. VALCAVI et B. PATELLI, *Gazz. chim. Ital.*, 1959, **89**, 674; — R. SCIACKY, *ibid.*, 1962, **92**, 561.
- (36) B. CAMERINO, B. PATELLI et R. SCIACKY, *Gazz. chim. Ital.*, 1962, **92**, 709.
- (37) D. N. KIRK et V. PETROW, *Proc. chem. Soc.*, 1961, p. 114; *J. chem. Soc.*, 1962, p. 1091.
- (38) S. JULIA et J. P. LAVAUX, *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 733.
- (39) S. JULIA, J. P. LAVAUX, C. MOUTONNIER et B. DECOUVELAERE, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 1997.
- (40) S. JULIA et J. P. LAVAUX, *C.R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 3702.
- (41) S. JULIA, J. P. LAVAUX, S. R. PATHAK et G. H. WHITHAM, *C.R. Acad. Sci.*, 1963, **256**, 1537.

CHAPITRE II

Dérivés du méthyl-4 β (5 α)-cholestane, du méthyl-4 β (5 α)-prégnane et du méthyl-4 β (5 α)-androstane.

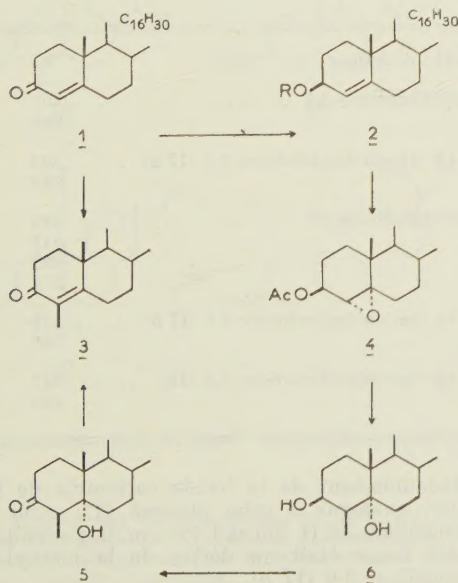
Depuis les travaux d'USHAKOV et MADAEVA en 1939 (1) et ceux de FIESER et RIDAUDY en 1951 (2), de très nombreux époxy-5 α ,6 α stéroïdes avaient été traités avec succès par divers réactifs de GRIGNARD pour introduire un substituant axial en position 6 β (3 à 6).

En 1960, époque à laquelle le présent travail a été commencé, on n'avait pas encore, à notre connaissance, étudié les propriétés des époxy-4 α ,5 α stéroïdes vis-à-vis des réactifs de GRIGNARD.

Série du cholestane.

L'acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α cholestane **4** a été décrit par PL. A. PLATTNER, H. HEÜSSER et al. (7). Nous en avons repris la préparation à partir du cholestérol qui est oxydé selon la méthode d'OPPENAUER (8) en Δ^4 -cholesténone-3 (**1**). Par réduction à l'aide de l'hydruide de lithium et d'aluminium ou du borohydrure de potassium puis acétylation, on obtient l'acétoxy-3 β cholestène-4 (**2**, R = Ac) qui est traité par l'acide monoperphthalique ou l'acide *p*-nitroperbenzoïque (9) pour donner l'époxyde **4**.

Cet époxyde **4** est traité en solution benzénique par un grand excès du dérivé de GRIGNARD de l'iodure de méthyle à reflux pendant 5 h, ce qui donne avec un rendement de 74 % le méthyl-4 β diol **6**.



La position du nouveau groupe méthyle en 4 est prouvée par oxydation chromique à l'aide du réactif de JONES-KILIANI (10, 11) en cétole **5** qui, par action de la soude méthanolique, donne la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 (**3**), identique à un échantillon authentique préparé selon SONDHEIMER et MAZUR (12). La courbe de dispersion rotatoire (*) du cétole **5** est en accord avec la structure proposée. La présence d'acide sulfurique dans le réactif oxydant aurait pu faire basculer le méthyle en position équatoriale, par analogie avec la transformation acido-catalysée de la méthyl-4 β (5 α)-cholestanone-3 en méthyl-4 α (5 α)-cholestanone-3 (13).

Le diol **6** acétylé par le mélange anhydride acétique-pyridine à la température ordinaire donne un monoacétate **7**, ce qui confirme la présence d'un hydroxyle tertiaire. La conformation de ce monoacétate permet de prévoir que l'élimination de l'hydroxyle axial en 5 se fera de préférence avec l'hydrogène axial en 6. En effet la déshydratation du monoacétate **7** par la méthode de DARZENS (chlorure de thionyle dans la pyridine à 0°) (14) donne l'acétate Δ^5 -éthylénique **9** qui, saponifié par la potasse méthanolique conduit au méthyl-4 β cholestérol **11** caractérisé par un dinitro-3,5 benzoate. Les rotations négatives des corps **9** et **11** ainsi que les bandes à 800, 840 et 1 050 cm^{-1} du spectre IR de **11** sont bien en accord avec la structure Δ^5 -éthylénique (33).

On connaît quelques exemples de transposition de WAGNER-MEERWEIN provoquée par le chlorure de thionyle ou l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine (15, 16, 17, 35). Il était donc nécessaire de vérifier que la déshydratation du monoacétate **7** n'avait pas fait migrer le groupe 4 β -méthyle ou le méthyle-19 qui étaient précisément dans des positions favorables par rapport au groupe hydroxyle. Nous avons donc oxydé le méthyl-4 β cholestérol **11** selon la méthode d'OPPENAUER et avons bien obtenu le méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 (**3**).

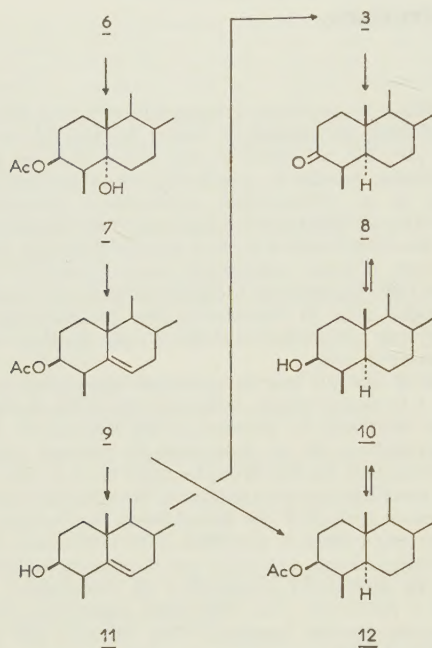
Il fallait ensuite vérifier la position β du nouveau groupe méthyle en 4. Pour cela, l'acétate de méthyl-4 β cholestérol **9** a été hydrogéné catalytiquement pour donner le méthyl-4 β acétoxy-3 β (5 α)-cholestane **12**, l'hydrogène arrivant en effet par la face α moins encombrée comme pour le cholestérol (36). La structure de cet acétate saturé a été confirmée de la manière suivante: on hydrogène catalytiquement selon MAZUR et SONDHEIMER (13) la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 en méthyl-4 β (5 α)-cholestanone-3 (**8**). Cette cétone **8** est ensuite réduite par le tritertiobutoxyhydruide de lithium et d'aluminium en alcool **10** qui est finalement acétylé. L'acétate ainsi obtenu est identique à celui **12** obtenu plus haut par hydrogénation catalytique.

Nous avons aussi opéré comme suit: l'acétate saturé

(*) Faite par M^{lle} H. HERRMANN au laboratoire de MM. les Professeurs OURISSON et LEVISALLES que nous remercions vivement.

12 provenant de l'hydrogénation de 9 a été saponifié puis oxydé par le réactif de JONES-KILIANI pour donner une cétone identique à la méthyl-4 β (5 α)-cholestanone-3 authentique 8. Ce qui montre que dans les conditions de l'oxydation par le réactif de JONES-KILIANI, le méthyle adjacent au groupement carbonyle reste bien en position β .

Nous avons fait un essai d'oxydation du méthyl-4 β cholestérol 11 pour obtenir la méthyl-4 β Δ^5 -cholesténone-3. Pour cela nous avons fait agir le réactif de JONES-KILIANI sur le carbinol 11 dissous dans le mélange éther-acétone selon une méthode employée par DJERASSI et al. (18) pour éviter que la double liaison ne vienne en conjugaison. Cependant nous n'avons pas réussi à obtenir la Δ^5 -cétone, car le seul produit cristallisé obtenu a été la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3.



L'acétate de méthyl-4 β cholestérol 9, traité par l'acide monoperphthalique, donne un acétate époxyde- α (13, R = Ac). La structure α de cet époxyde a été prouvée par réduction en diol 6 à l'aide d'hydruure de lithium et d'aluminium. L'acétate époxyde (13, R = Ac), par saponification par le bicarbonate de sodium ou par action douce de l'hydruure de lithium et d'aluminium, donne l'alcool époxyde correspondant (13, R = H).

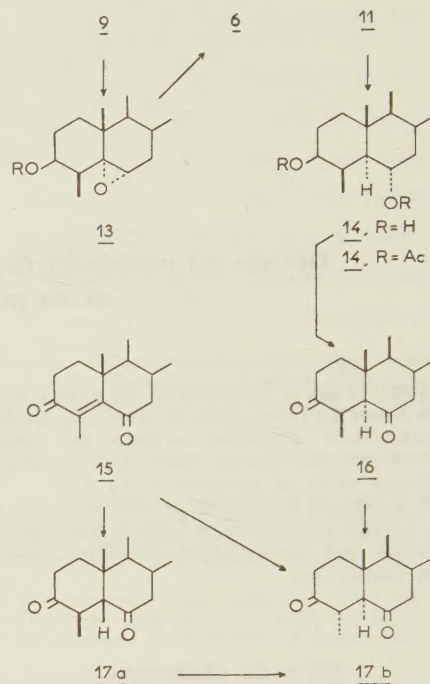
Le méthyl-4 β cholestérol 11 soumis à l'action du diborane (19) donne après traitement par l'eau oxygénée et la soude un diol (14, R = H). D'après la stéréochimie de l'hydroboration qui est connue dans le cas du cholestérol (20, 21), on peut penser que la *cis*-hydratation de la double liaison se fait du côté le moins encombré de la molécule, c'est-à-dire du côté α opposé au méthyle en 4 et au méthyle en 10; le diol (14, R = H) serait alors le méthyl-4 β (5 α)-cholestanediol-3 β , 6 α .

Ce diol donne par acétylation par le mélange anhydride acétique-pyridine à la température ordinaire un diacétate (14, R = Ac), ce qui confirme la présence de deux hydroxyles secondaires.

Nous avons oxydé le diol (14, R = H) par le réactif de JONES-KILIANI et obtenu une dicétone 16, F = 163°, homogène en chromatographie sur couche mince et qui ne présente qu'une seule bande carbonyle à 1 713 cm⁻¹.

FIESER avait décrit (22) la réduction par le zinc et l'acide acétique de la méthyl-4 Δ^4 -cholesténedione-3,6 (15), ce qui lui avait donné principalement une dione saturée,

F = 124° et une petite quantité d'une autre dione, F = 190°. Nous avons refait cette préparation et observé les faits suivants.



L'isomère F = 124° ne présente qu'une seule bande carbonyle à 1 710 cm⁻¹, tandis que l'isomère F = 190° présente une double bande carbonyle à 1 690 et 1 715 cm⁻¹. La dione F = 190°, par chromatographie sur alumine « presque neutre » WOELM est isomérisée en dione F = 124°. La dione F = 163° (16) est aussi isomérisée dans les mêmes conditions en dione F = 124°.

Ces isomérisations faciles par l'alumine amènent à penser que la dione F = 124° pourrait être le plus stable des trois isomères, c'est-à-dire la méthyl-4 α (5 α)-cholestanedione-3,6 (17 b). L'isomère F = 163°, par sa méthode de préparation, devrait être la méthyl-4 β (5 α)-cholestanedione-3,6 (16).

Solvant : dioxanne	λ	$\Delta\epsilon$
(5 β)-cholestanedione-3,6	307	— 6,503
	298	— 6,407
Méthyl-4 β (5 β)-cholestanedione-3,6 (17 a)	309	— 7,020
	299	— 7,149
(5 α)-cholestanedione-3,6	320	+ 0,044
	311	— 0,376
	302	— 0,398
	278	+ 0,213
Méthyl-4 α (5 α)-cholestanedione-3,6 (17 b)	312	— 1,136
	280	+ 0,465
Méthyl-4 β (5 α)-cholestanedione-3,6 (16)	317	— 0,218
	290	— 1,037

Le dédoublement de la bande carbonyle de l'isomère F = 190°, analogue à celui observé (37) pour la (5 β)-cholestanedione-3,6 (1 700 et 1 725 cm⁻¹), pouvait indiquer que cette dione était un dérivé de la méthyl-4 ξ (5 β)-cholestanedione-3,6 (17 a).

Les courbes de dichroïsme circulaire (D.C.) de l'isomère **17 a** et de la (5 β)-cholestanedione-3,6 sont très fortement négatives et très similaires. Elles confirment que la dicétone **17 a** a une jonction *cis* des cycles A et B et il est probable que le méthyle en 4 est équatorial.

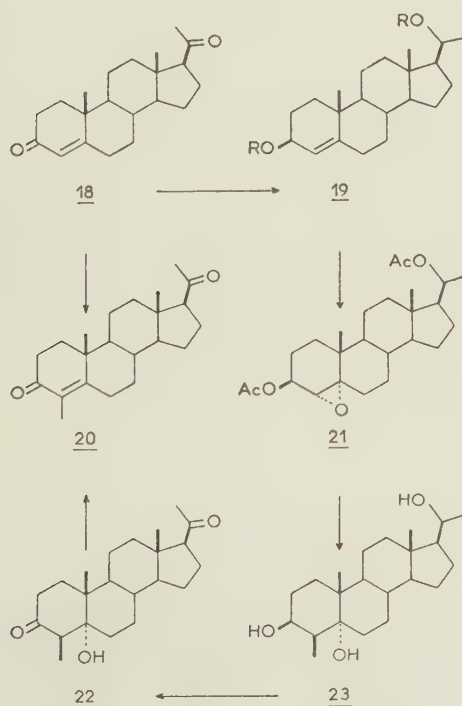
L'examen comparatif des courbes de D.C. de l'isomère **17 b** et de la (5 α)-cholestanedione-3,6 permet d'attribuer à **17 b** une jonction *trans* des cycles A et B avec le méthyle équatorial en 4. Enfin on connaissait l'influence d'un groupe méthyle axial ou équatorial sur la dispersion rotatoire de la (5 α)-cholestanone-3 et la courbe de D.C. de l'isomère **16** qui est négative appuie bien la structure proposée (*).

Série du prégneane.

Nous avons ensuite appliqué cette méthode d'introduction du méthyle en position 4 β à la série du prégneane.

CAMERINO et ALBERTI (23) décrivent la préparation du diacétoxy-3 β , 20 β_F prégne-4 (19, R = Ac) à partir de la progestérone **18**. Ce diacétate éthylénique est transformé par l'acide *p*-nitroperbenzoïque en époxyde-4 α , 5 α (**21**).

Lors d'une chromatographie faite sur les eaux-mères de cristallisation de cet α -époxyde **21**, nous avons isolé à côté de **21**, un tétraol qui acétylé par le mélange anhydride acétique-pyridine à la température ordinaire, a donné le triacétate **27**. Une partie de l'époxyde a donc été hydrolysée pendant la chromatographie sur alumine, comme cela est connu pour d'autres époxydes (24, 25).

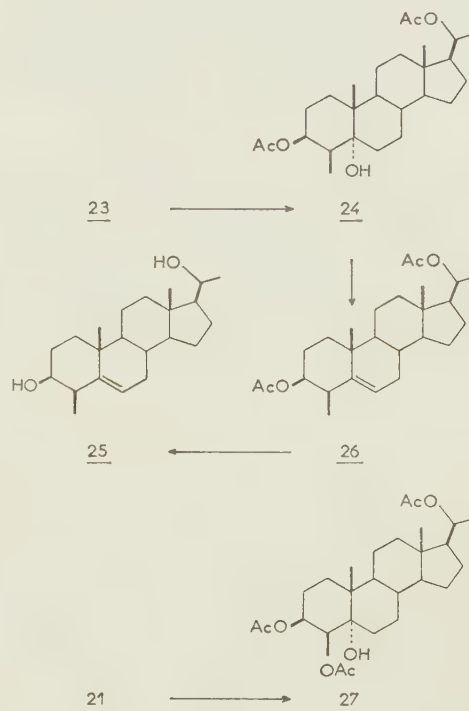


Le traitement par l'iode de méthylmagnésium de

(*) Ces courbes ont été enregistrées par M^{lle} HERRMANN au laboratoire de Chimie de l'Université de Strasbourg. Nous la remercions bien vivement ainsi que M. le Professeur J. LEVISALLES qui a bien voulu les interpréter.

l'époxyde **21** au reflux du benzène a donné le méthyl-4 β triol **23**. La position en 4 du groupement méthyle de ce triol **23** a été prouvée par oxydation avec le réactif de JONES-KILIANI en hydroxy-dione **22** qui est transformée en méthyl-4 progestérone **20** identique à un échantillon authentique préparé selon un brevet anglais (26), par méthylation d'une énamine de la progestérone.

Le triol **23** traité par le mélange anhydride acétique-pyridine à la température ordinaire donne un diacétate **24** qui est déshydraté par la méthode de DARZENS (14), avec un rendement de 91 % en diacétate Δ^5 -éthylénique **26**. La saponification du diacétate **26** conduit facilement au méthyl-4 β dihydroxy-3 β , 20 β_F prégne-5 (**25**).



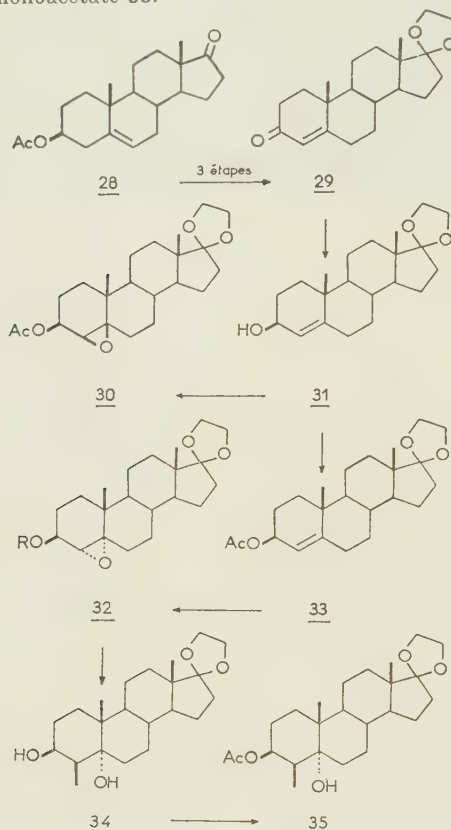
Série de l'androstane.

Enfin nous avons appliqué la méthode à des dérivés de l'androsténone-17 dont la fonction cétone est bloquée par un groupe dioxolanne.

Le produit de départ est l'éthylènedioxy-17 Δ^4 -androsténone-3 (**29**) obtenue en trois étapes (27, 28) à partir de l'acétate de transdihydroandrostérone **28**. La réduction par le borohydrure de sodium de la cétone éthylénique **29** donne l'alcool allylique **31** qui est transformé en acétate **33**. Cet acétate **33** traité par l'acide *p*-nitroperbenzoïque donne principalement l'époxyde-4 α ,5 α (**32**, R = Ac); l'époxyde β correspondant **30** a été isolé au cours de la chromatographie des eaux-mères de l'époxyde α (**32**, R = Ac); cette chromatographie a donné également l'alcool époxyde 4 α , 5 α (**32**, R = H).

Les structures de ces produits secondaires ont été établies de la manière suivante. On savait que les alcools allyliques sont époxydés par les peracides en *cis* par rapport à la fonction alcool libre (34). L'alcool allylique **31** a été époxydé par l'acide *p*-nitroperbenzoïque puis le produit obtenu acétylé. Cet acétate époxyde β est identique à un échantillon de l'époxyde β **30** obtenu par chromatographie. D'autre part l'alcool époxyde α (**32**, R = H) redonne par acétylation l'acétate époxyde α identique à

celui (32, R = Ac) obtenu directement à partir de l'acétate allylique 33. Par action du magnésien de l'iodure de méthyle au reflux du benzène sur l'acétate époxyde (32, R = Ac), nous avons préparé le diol méthylé 34 et son monoacétate 35.



PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les solvants utilisés sont tous distillés et anhydres.
Les points de fusion sont pris dans des tubes capillaires et ne sont pas corrigés.

Tous les pouvoirs rotatoires sont pris dans le chloroforme.

Série du cholestane.

Acétoxy-3 β cholestène-4 (2, R = Ac).

Le produit de départ est la Δ^4 -cholesténone-3 qui est réduite en mélange des deux alcools épimères, soit par l'hydrure de lithium et d'aluminium en solution étherée (7), soit par le borohydrure de potassium en solution méthanolique (30).

Le produit brut obtenu est acétylé à la température ordinaire pendant une nuit par le mélange anhydride acétique-pyridine. Après extraction, le produit huileux obtenu trituré avec quelques gouttes d'éthanol donne un produit cristallin, qui est recristallisé deux fois de l'éthanol, F = 82-83°. PLATTNER et al. (7) indiquent F = 85°.

Rendement à partir de la Δ^4 -cholesténone-3 : 65 %.

Acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α cholestane (4).

1° Par l'acide monoperphthalique préparé selon (29).

10 g de l'acétate éthylenique précédent sont dissous dans 50 ml d'éther et traités par 100 ml d'une solution étherée d'acide monoperphthalique titrant 0,09 g de peracide par ml. Le mélange

est laissé 18 h à la température ordinaire. Après lavages avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore l'éther. Le produit huileux obtenu trituré avec quelques gouttes de méthanol donne un produit cristallin, qui est recristallisé deux fois du méthanol, F = 114-115°; 7 g (67 %). PLATTNER et al. (7) indiquent F = 119-120°.

2° Par l'acide *p*-nitroperbenzoïque (9).

10 g d'acétate éthylenique sont dissous dans 300 ml d'éther. On y ajoute une solution de 7,5 g d'acide *p*-nitroperbenzoïque dans 70 ml de tétrahydrofurane et laisse au repos pendant 18 h à la température ordinaire. La solution organique est alors versée dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, lavée avec une solution froide de soude normale puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium, les solvants sont évaporés à sec et le produit huileux obtenu, trituré avec quelques gouttes de méthanol, donne un produit cristallin qui est recristallisé du méthanol. Le point de fusion et le rendement sont identiques à ceux de la méthode précédente.

Méthyl-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (6).

On prépare le dérivé de GRIGNARD de l'iodure de méthyle à partir de 11 g de magnésium (0,45 atome) et 65 g d'iodure de méthyle en solution dans l'éther anhydre. On ajoute rapidement 10 g de l'époxyde 4 (0,022 mole) en solution dans 560 ml de benzène. L'éther est enlevé du mélange réactionnel par distillation et la solution benzénique est chauffée à reflux pendant 5 h. Après refroidissement, on verse lentement la solution dans une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium. Après lavages avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le résidu cristallin est recristallisé du mélange acétone-méthanol, F = 180-181°; 7 g (74 %).

Ce produit est homogène en chromatoplaque.

L'échantillon pour analyse fond à 181,5-182,5°, $[\alpha]_D + 17^\circ$ ($c = 2,1$).

Analyse C₂₈H₅₀O₂ (418,69) : Calc. % : C 80,32 H 12,04
Tr. : 80,22 11,98.

Méthyl-4 β hydroxy-5 α cholestanone-3 (5).

1 g de méthyl-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (6) sont dissous dans 20 ml d'acétone. La solution est refroidie à 0° et traitée goutte à goutte par le réactif de JONES-KILIANI (*) jusqu'à persistance d'une coloration verdâtre. On laisse 10 mn à 0° en agitant magnétiquement puis dilue à l'eau. Après extraction à l'éther, lavages à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. Le résidu cristallin est recristallisé du mélange acétone-méthanol, F = 178-180°; 675 mg (68 %).

Les cristaux étant légèrement verdâtres, l'échantillon pour analyse a été préparé à partir de 300 mg qui ont été dissous dans le benzène, traités à chaud par du noir animal et filtrés à froid sur 1 cm d'alumine, F = 188-189°.

D.R. ($c = 0,04$; dioxanne) : $[\alpha]_{500} + 29^\circ$; $[\alpha]_{307,5} + 293^\circ$.

Analyse C₂₈H₄₈O₂ (416,66) : Calc. % : C 80,71 H 11,61
Tr. : 80,51 11,44.

Méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 (3).

Une solution de 100 mg du cétole précédent 5 dans 50 ml de méthanol est traitée par 1 g de soude dans 10 ml d'eau et chauffée à reflux pendant 2 h. Après évaporation de la majeure partie du méthanol, on extrait à l'éther, lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, le produit cristallin est recristallisé du mélange éther-méthanol. Après 3 recristallisations, on obtient 30 mg (30 %) de produit F = 99-101°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 252 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,19$).

SONDHEIMER et MAZUR (12) indiquent F = 102-103°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 251 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$).

(*) Réactif de JONES-KILIANI : 26,7 g d'anhydride chromique, 23 ml d'acide sulfurique concentré dans 40 ml d'eau et eau pour faire 100 ml.

Acétoxy-3 β méthyl-4 β cholestanol-5 α (7).

1 g de méthyl-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (6) est dissous dans 15 ml de pyridine et traité par 10 ml d'anhydride acétique. On laisse une nuit à la température ordinaire puis jette dans de l'eau glacée. Après extraction à l'éther, lavages à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le produit cristallisé obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol, F = 164-166°; 690 mg (62 %).

L'échantillon pour analyse fond à 167-168°, $[\alpha]_D + 16^\circ$ ($c = 1,2$).

Analyse C₃₀H₅₂O₃ (460,72) : Calc. % : C 78,20 H 11,38
Tr. : 78,41 11,54.

Acétoxy-3 β méthyl-4 β cholestène-5 (9).

690 mg du monoacétate précédent 7 sont dissous dans 16 ml de pyridine. La solution obtenue est refroidie à 0° et traitée par 3 ml de chlorure de thionyle. On agite magnétiquement pendant 20 mn à 0° puis jette dans de l'eau glacée. Après extraction à l'éther, lavages à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol, F = 155-157°; 478 mg (72 %).

Le produit est homogène en chromatoplaque.

Spectre IR : 1 710 cm⁻¹ (acétate), 845 et 800 cm⁻¹ (double liaison Δ^5).

L'échantillon pour analyse fond à 157-159°, $[\alpha]_D - 68^\circ$ ($c = 1,8$).

Analyse C₃₀H₅₀O₂ (442,66) : Calc. % : C 81,39 H 11,38
Tr. : 81,56 11,42.

Hydroxy-3 β méthyl-4 β cholestène-5 (11).

Une solution de 225 mg de l'acétate éthylénique précédent 9 dans 100 ml de méthanol est traitée par 2,25 g de potasse et chauffée à reflux pendant 2 h. Après évaporation de la majeure partie du méthanol, d'abord à la pression atmosphérique puis sous vide, on extrait à l'éther, lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation à sec, le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol, F = 133-135°; 150 mg (74 %).

Le produit est homogène en chromatoplaque.

Spectre IR : 3 330 cm⁻¹ (alcool), 1 050 cm⁻¹ (C — OH), 795 et 838 cm⁻¹ (double liaison Δ^5).

Le dinitro-3,5 benzoate de cet alcool préparé selon BREWSTER et CIOTTI (31) est recristallisé du méthanol et fond à 182-184°. Cet alcool éthylénique donne un test positif de LIEBERMANN-BURCHARD (32).

L'échantillon pour analyse fond à 134-135°, $[\alpha]_D - 67^\circ$ ($c = 2,0$).

Analyse C₂₈H₄₈O (400,66) : Calc. % : C 83,93 H 12,08
Tr. : 83,63 12,00.

Oxydation du méthyl-4 β cholestérol selon Oppenauer.

150 mg de méthyl-4 β cholestérol 11 sont dissous dans 10 ml de toluène. On distille 3 ml de toluène pour sécher le ballon puis ajoute 4 ml de cyclohexanone et une solution de 150 mg d'isopropylate d'aluminium dans 4 ml de toluène. La solution obtenue est chauffée à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, on ajoute quelques gouttes d'eau pour précipiter les sels d'aluminium et sépare le liquide par décantation. Cette solution est soumise à un entraînement à la vapeur et le résidu est extrait au chloroforme et lavé à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, le produit cristallin obtenu est recristallisé deux fois du mélange éther-méthanol, F = 99-100°, non abaissé par mélange avec un échantillon authentique préparé selon SONDHEIMER et MAZUR (12), $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 251 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,17$).

Acétoxy-3 β méthyl-4 β époxy-5 α ,6 α cholestane (13, R = Ac).

2 g d'acétoxy-3 β méthyl-4 β cholestène-5 (9) sont dissous dans 20 ml d'éther et traités par 20 ml d'une solution étherée d'acide monoperphthalique titrant 0,098 g de peracide par ml. Le mélange

est laissé 18 h à la température ordinaire. Après extraction suivant la manière habituelle, le produit obtenu est recristallisé du méthanol, F = 163-164; 1,470 g (71 %).

L'échantillon pour analyse fond à 165-166°, $[\alpha]_D - 45^\circ$ ($c = 1,4$).

Analyse C₃₀H₅₀O₃ (460,72) : Calc. % : C 78,55 H 10,99
Tr. : 78,60 10,81.

*Méthyl-4 β époxy-5 α ,6 α cholestanol-3 β (13, R = H).**1° Par action ménagée de l'hydrure de lithium et d'aluminium.*

100 mg d'acétate époxyde précédent (13, R = Ac) sont dissous dans 15 ml d'éther. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 70 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 10 ml d'éther. On agite pendant 2 h à la température ordinaire puis ajoute le minimum d'eau pour précipiter les sels de lithium et d'aluminium. La couche étherée est décantée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du méthanol, F = 148-150°; 51 mg (56 %).

2° Par saponification avec le bicarbonate de sodium.

100 mg d'acétate époxyde (13, R = Ac) sont dissous dans 20 ml de méthanol. On chauffe cette solution à reflux pendant 1 h avec une solution de 70 mg de bicarbonate de sodium dans 2 ml d'eau. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du méthanol, F = 148-150°; 59 mg (65 %).

Il n'y a pas de dépression du point de fusion par mélange avec le produit obtenu au paragraphe 1.

L'échantillon pour analyse fond à 149-150°, $[\alpha]_D - 39^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse C₂₈H₄₈O₂ (416,66) : Calc. % : C 80,71 H 11,61
Tr. : 80,61 11,53.

*Acétoxy-3 β méthyl-4 β (5 α)-cholestane (12).**1° Par hydrogénation catalytique de l'acétate de méthyl-4 β cholestérol.*

1 g d'acétoxy-3 β méthyl-4 β cholestène-5 (9) est dissous dans 60 ml d'acide acétique contenant une goutte d'acide perchlorique. On ajoute à cette solution 200 mg d'oxyde de platine et porte à 70°. On agite alors en atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que l'absorption prenne fin. Après filtration du catalyseur, l'acide acétique est évaporé sous vide et le résidu est dilué à l'eau et extrait à l'éther. Après avoir lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium puis évapore à sec. Le produit obtenu est légèrement gommeux et est chromatographié sur 40 g d'alumine neutre. Tout le produit est élué à l'éther de pétrole et il est recristallisé du mélange acétone-méthanol, F = 145-146°; 715 mg (71 %).

Ce produit donne un test négatif de LIEBERMANN-BURCHARD (32). L'échantillon pour analyse est recristallisé de l'acétone et fond à 148-149°, $[\alpha]_D - 7^\circ$ ($c = 2,4$).

Analyse C₃₀H₅₂O₂ (444,72) : Calc. % : C 81,02 H 11,79
Tr. : 81,23 11,92.

2° Par acétylation du méthyl-4 β (5 α)-cholestanol-3 β .

L'alcool provenant de la réduction de la méthyl-4 β (5 α)-cholestanone-3 par le tritertiobutoxyhydrure de lithium et d'aluminium est acétylé dans les conditions habituelles pour donner un produit F = 145-147° par recristallisation du mélange acétone-méthanol, $[\alpha]_D + 5^\circ$. Ce point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon du produit obtenu au paragraphe 1.

Méthyl-4 β (5 α)-cholestanol-3 β (10).

200 mg de méthyl-4 β (5 α)-cholestanone-3 préparée selon MAZUR et SONDHEIMER (13) sont dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane et la solution est refroidie à 0°. On ajoute 12 ml d'une solution de tritertiobutoxyhydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane (contenant 50 mg d'hydrure par ml). La solution obtenue est agitée magnétiquement pendant 2 h à 0° puis pendant 2 h à la température ordinaire; elle est alors versée dans un excès d'acide chlorhydrique 2 N. Le produit est extrait à l'éther, la solution étherée est lavée avec une solution

saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu cristallin est recristallisé du mélange éther-méthanol, $F = 140-142^\circ$; 180 mg (90 %).

Un échantillon recristallisé jusqu'à point de fusion constant, $F = 142-143^\circ$, $[\alpha]_D + 16^\circ$, n'a pas donné d'analyse satisfaisante.

Méthyl-4 β (5 α)-cholestanone-3 (8).

L'acétate saturé provenant de l'hydrogénation catalytique de l'acétate de méthyl-4 β cholestérol a été saponifié par la potasse méthanolique puis oxydé par le réactif de JONES-KILIANI pour conduire à un produit qui recristallisé du mélange éther-méthanol fond à $118-120^\circ$.

3 recristallisations élèvent à $124-125^\circ$ le point de fusion qui n'est pas abaissé par mélange avec la méthyl-4 β (5 α)-cholestanone-3 authentique préparée selon MAZUR et SONDHEIMER (13).

Ce produit est homogène en chromatoplaque et a le même R_f que celui de l'échantillon préparé selon la littérature.

Méthyl-4 β (5 α)-cholestanediol-3 β ,6 α (14, R = H).

On verse goutte à goutte une suspension de 200 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 15 ml d'éther dans une solution de 500 mg de méthyl-4 β cholestérol dans 20 ml d'éther et 1 ml d'éthérate de trifluorure de bore. L'addition est effectuée sous atmosphère d'azote avec agitation. Après 2 h d'agitation à la température ordinaire, le mélange est traité par une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium. La couche étherée est séparée et la couche aqueuse est extraite deux fois à l'éther.

Les extraits étherés sont combinés, filtrés sur sulfate de sodium et évaporés sous vide. Le résidu cristallin obtenu est alors dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane et traité par une solution de 0,5 g de soude dans 10 ml d'éthanol à 95° . On ajoute 2 ml d'eau oxygénée à 110 volumes puis après 10 mn d'agitation, extrait à l'éther et lave plusieurs fois à l'eau. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit cristallin est recristallisé de l'acétate d'éthyle, $F = 203-205^\circ$; 375 mg (72 %).

Ce produit est homogène en chromatoplaque.

L'échantillon pour analyse fond à $208-209^\circ$, $[\alpha]_D + 23^\circ$ ($c = 0,7$).

Analyse $C_{28}H_{50}O_2$ (418,69): Calc. %: C 80,32 H 12,04
Tr. : 80,26 11,98.

Méthyl-4 β diacétoxy-3 β ,6 α (5 α)-cholestane (14, R = Ac).

200 mg du diol précédent (14, R = Ac) sont traités par l'anhydride acétique et la pyridine dans les conditions habituelles à température ordinaire. Cela a donné 170 mg (71 %) de diacétate recristallisé du mélange acétone-méthanol, $F = 165^\circ$.

L'échantillon pour analyse fond à $165-166^\circ$, $[\alpha]_D + 24^\circ$ ($c = 1,1$).

Analyse $C_{32}H_{54}O_4$ (502,75): Calc. %: C 76,44 H 10,83
Tr. : 76,13 10,52.

Méthyl-4 β (5 α)-cholestanedione-3,6 (16).

280 mg de méthyl-4 β (5 α)-cholestanediol-3 β ,6 α (14, R = H) sont dissous dans 80 ml d'acétone et cette solution est refroidie à 0° . On la traite par 0,8 ml de réactif de JONES-KILIANI et agite magnétiquement pendant 10 mn à 0° . On dilue à l'eau, évapore la majeure partie de l'acétone sous vide et extrait le produit à l'éther. La solution étherée est lavée à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau; elle est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu cristallin est recristallisé de la ligroïne Eb $60-80^\circ$, $F = 155-158^\circ$; 235 mg (84 %).

5 recristallisations de la ligroïne élèvent le point de fusion à $163-165^\circ$.

Spectre IR (KBr): $1\ 713\text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN: les pics correspondants aux groupes méthyles sont à: 41; 48; 53,5; 63,5; 72 et 79 cps.

Ce produit reste stable par chromatographie sur acide silicique. Il est homogène en chromatoplaque et a, par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane, un R_f de 0,38.

L'échantillon pour analyse fond à $164-165^\circ$, $[\alpha]_D + 6^\circ$ ($c = 0,7$).

Analyse $C_{28}H_{46}O_2$ (414,65): Calc. %: C 81,10 H 11,18
Tr. : 81,60 10,90.

Méthyl-4 β (5 β)-cholestanedione-3,6 (17 a).

En opérant selon FIESER (22), on réduit la méthyl-4 Δ^4 -cholestanedione-3,6 par le zinc et l'acide acétique et on obtient l'isomère $F = 190^\circ$, $[\alpha]_D - 92^\circ$.

Spectre IR (KBr): doublet à $1\ 690$ et $1\ 715\text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN: les pics correspondants aux groupes méthyles sont à: 41; 47,5; 50,5 et 53,5 cps.

Le produit est homogène en chromatoplaque et a, par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane, un R_f de 0,43.

Méthyl-4 α (5 α)-cholestanedione-3,6 (17 b).

a) A partir des eaux-mères de l'isomère précédent $F = 190^\circ$, on obtient après chromatographie sur alumine, l'isomère prépondérant $F = 124^\circ$, $[\alpha]_D - 19^\circ$.

Spectre IR (KBr): $1\ 710\text{ cm}^{-1}$.

Le produit est homogène en chromatoplaque et a, par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane, un R_f de 0,43.

b) L'isomère $F = 190^\circ$ par chromatographie sur alumine « presque neutre » WOELM donne 40 % de dione $F = 125^\circ$.

c) L'isomère $F = 163-165^\circ$ par chromatographie sur alumine « presque neutre » WOELM donne 70 % de dione $F = 123^\circ$.

Spectre RMN: les pics correspondants aux groupes méthyles sont à: 40,2; 47,5; 50,5 (décrochement) et 53,5 cps.

Série du prégnane.

Diacétoxy-3 β , 20 β_F prégnène-4 (19, R = H).

La progestérone est réduite selon CAMERINO et ALBERTI (23) par le borohydrure de sodium en solution méthanolique pendant 7 h à la température ordinaire. Le diol obtenu recristallisé avec un rendement de 70 % est acétylé par le mélange anhydride acétique-pyridine pendant une nuit à la température ordinaire. Le diacétate attendu est recristallisé du méthanol et fond à $143-145^\circ$. CAMERINO et ALBERTI indiquent $F = 148-150^\circ$.

Rendement à partir du diol: 78 %.

Diacétoxy-3 β , 20 β_F époxy-4 α , 5 α prégnane (19, R = Ac).

5,7 g du diacétate éthylénique précédent sont dissous dans 200 ml d'éther. Une solution de 3,6 g d'acide *p*-nitroperbenzoïque dans 35 ml de tétrahydrofurane est ajoutée en une seule fois à la solution précédente. Le mélange obtenu est laissé 21 h à la température ordinaire, puis il est lavé plusieurs fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé à sec et le produit obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol $F = 154-156^\circ$; 3,510 g (57 %).

L'échantillon pour analyse fond à $158-159,05^\circ$, $[\alpha]_D + 70^\circ$ ($c = 2,2$).

Analyse $C_{25}H_{38}O_5$ (418,55): Calc. %: C 71,74 H 9,15
Tr. : 71,92 9,11.

Triacétoxy-3 β , 4 β , 20 β_F prégnanol-5 α (27).

L'évaporation des eaux-mères de cristallisation de l'époxyde précédent laissant un important résidu cristallin, celui-ci a été chromatographié sur alumine alcaline Merck.

L'élution avec des mélanges éther de pétrole-benzène a donné l'époxyde précédent dans la proportion de 25 %. L'élution avec de l'éther et avec un mélange éther-acétate d'éthyle 1-1 a donné un produit cristallin dans la proportion de 20 %. Ce produit a été acétylé dans les conditions habituelles et recristallisé de l'acétone $F = 203-205^\circ$.

L'échantillon pour analyse fond à $208-210^\circ$, $[\alpha]_D + 23^\circ$ ($c = 0,9$)

Analyse $C_{27}H_{42}O_7$ (478,61): Calc. %: C 67,75 H 8,85
Tr. : 68,12 8,84

Méthyl-4 β prégnanetriol-3 β ,5 α ,20 β (23).

Le dérivé de Grignard de l'iodure de méthyle est préparé à partir de 5,5 g de magnésium et 33 g d'iodure de méthyle en solution dans l'éther. On ajoute rapidement 3 g de l'époxyde **21** dissous dans 180 ml de benzène anhydre. L'éther est enlevé du mélange réactionnel par distillation et la solution benzénique est chauffée à reflux pendant 5 h. Après refroidissement, on verse lentement la solution benzénique dans une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium. Après extraction, lavages avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le résidu cristallin est recristallisé du mélange acétone-méthanol, $F = 203-205^\circ$; 1 g (60 %). L'échantillon pour analyse fond à $205-206^\circ$, $[\alpha]_D + 1^\circ$ ($c = 0,5$).

Analyse $C_{22}H_{38}O_3 + H_2O$ (368,54) :

Calc. % :	C 71,69	H 10,94
Tr. :	71,83	10,95.

Méthyl-4 β hydroxy-5 α prégnanediol-3,20 (22).

200 mg du triol précédent **23** sont dissous dans 55 ml d'acétone. La solution est refroidie à 10° et traitée goutte à goutte par 0,6 ml de réactif de JONES-KILIANI ce qui donne à la solution une coloration brune. On agite magnétiquement pendant 5 mn puis dilue à l'eau. Après extraction à l'éther, lavages à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. Le produit huileux obtenu est filtré sur 1 cm de silice, ce qui donne des cristaux qui sont recristallisés de l'acétone.

L'échantillon pour analyse fond à $218-219^\circ$, $[\alpha]_D + 110^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse $C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) : Calc. % : C 76,26 H 9,89
Tr. : 75,66 9,88.

Méthyl-4 Δ^4 -prégnenedione-3,20 (méthyl-4 progestérone) 20.

1° 90 mg de l'hydroxy-dione précédente sont dissous dans 12 ml de méthanol et traités par 1 ml de potasse méthanolique à 5 %. Cette solution est chauffée à reflux pendant 1 h au bain-marie. Après dilution à l'eau, on extrait à l'éther, lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. L'éther est évaporé et le produit huileux obtenu est chromatographié sur 3 g d'alumine alcaline Merck. Le produit attendu est élué avec le mélange éther de pétrole-benzène 8-2; il est recristallisé 2 fois du méthanol aqueux et fond à $164-165^\circ$.

Il n'y a pas de dépression du point de fusion par mélange avec un échantillon préparé selon la littérature (26) comme il est décrit au paragraphe suivant.

Spectre UV : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 250,2 \mu$ ($\epsilon = 11\,000$).

2° A partir de la progestérone, par l'intermédiaire d'une énamine (26).

1,3 g de progestérone sont dissous dans 6 ml de méthanol et traités par 1 ml de pyrrolidine fraîchement distillée. On chauffe quelques minutes au bain-marie, refroidit et filtre les cristaux obtenus. Ces cristaux sont dissous dans 30 ml de méthanol et traités par 3 ml d'iodure de méthyle à reflux pendant 18 h. On évapore la moitié du solvant, ajoute 2 ml de soude aqueuse à 10 % et porte à reflux pendant 1 h 30. On concentre alors la solution sous vide puis extrait à l'éther, lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution étherée est évaporée à sec, ce qui donne une huile qui est chromatographiée sur 40 g d'alumine Merck.

L'éluat par le mélange éther de pétrole-benzène 8-2 donne 90 mg (7 %) de méthyl-4 progestérone qui est recristallisée du méthanol aqueux, $F = 163-165^\circ$.

Le reste du produit est constitué par du produit de départ.

Méthyl-4 β diacétoxy-3 β ,20 β prégnanol-5 α (24).

300 mg du triol **23** sont dissous dans 10 ml de pyridine. On ajoute à cette solution 5 ml d'anhydride acétique et laisse reposer pendant une nuit à la température ordinaire. Après extraction suivant la manière habituelle, le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol, $F = 198-200^\circ$; 240 mg (60 %).

L'échantillon pour analyse fond à $202-203^\circ$, $[\alpha]_D + 14^\circ$ ($c = 0,9$).

Analyse $C_{26}H_{42}O_5$ (434,60) : Calc. % : C 71,85 H 9,74
Tr. : 71,58 9,72.

Méthyl-4 β diacétoxy-3 β ,20 β prégnène-5 (26).

800 mg du diacétate précédent **24** sont dissous dans 20 ml de pyridine et refroidis à 0° . On ajoute alors goutte à goutte à cette solution 4 ml de chlorure de thionyle et laisse reposer 20 mn à 0° . Le mélange est jeté dans de l'eau glacée. On extrait à l'éther, lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol, $F = 169-171^\circ$; 700 mg (91 %).

L'échantillon pour analyse fond à $170-171^\circ$, $[\alpha]_D - 71^\circ$ ($c = 0,9$).

Analyse $C_{26}H_{40}O_4$ (416,58) : Calc. % : C 74,96 H 9,68
Tr. : 74,84 9,71

Méthyl-4 β dihydroxy-3 β ,20 β prégnène-5 (25).

250 mg de diacétate éthylnique précédent **26** sont dissous dans 80 ml de méthanol. Cette solution est traitée par 1 g de potasse à reflux pendant 2 h. Après évaporation de la majeure partie du méthanol, on extrait à l'éther, lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium puis l'éther est évaporé. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol (fines aiguilles), $F = 222-224^\circ$; 100 mg (50 %).

L'échantillon pour analyse fond à $225-226^\circ$, $[\alpha]_D - 23^\circ$ ($c = 1,2$).

Analyse $C_{22}H_{36}O_2$ (332,51) : Calc. % : C 79,46 H 10,92
Tr. : 79,60 10,93.

Série de l'androstane.*Éthylènedioxy-17 Δ^4 -androsténone-3 (29).*

Le produit de départ est l'acétate de transdéhdroandrostérone dont on prépare le dioxolanne en solution benzénique avec le glycol éthylnique en présence d'acide *p*-toluènesulfonique selon FIESER (27). L'acétate dioxolanne obtenu est saponifié puis transformé en la cétone conjuguée correspondante par oxydation selon OPPENAUER (8).

La cétone attendue est recristallisée du mélange acétone-ligroïne Eb $60-80^\circ$ et fond à $142-145^\circ$. ADAMS et al. (28) indiquent $F = 146-148^\circ$.

Rendement à partir de l'acétate de transdéhdroandrostérone : 52 %.

Éthylènedioxy-17 hydroxy-3 β androstène-4 (31).

5 g d'éthylènedioxy-17 Δ^4 -androsténone-3 (**29**) sont dissous dans 200 ml de méthanol. A cette solution agitée magnétiquement, on ajoute par petites portions en 4 h, 2,5 g de borohydure de sodium. On laisse alors reposer pendant une nuit à la température ordinaire puis jette dans l'eau, extrait au benzène et lave à l'eau. La solution benzénique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu cristallin est recristallisé de l'acétone, $F = 198-200^\circ$; 3,860 g (77 %).

Le produit est homogène en chromatoplaque.

L'échantillon pour analyse fond à $205-206^\circ$, $[\alpha]_D + 26^\circ$ ($c = 0,9$).

Analyse $C_{21}H_{32}O_3$ (332,47) : Calc. % : C 75,86 H 9,70
Tr. : 76,01 9,74.

Éthylènedioxy-17 acétoxy-3 β androstène-4 (33).

7 g de l'alcool précédent **31** sont dissous dans 15 ml de pyridine et sont traités par 7,5 ml d'anhydride acétique. On laisse reposer pendant une nuit à la température ordinaire. La solution est alors refroidie à 0° puis le stéroïde précipité par l'eau. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé du mélange acétone-ligroïne $60-80^\circ$, $F = 159-163^\circ$; 7,1 g (90 %). L'échantillon pour analyse fond à $163-164^\circ$, $[\alpha]_D - 11^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse $C_{23}H_{34}O_4$ (375,50) : Calc. % : C 73,76 H 9,15
Tr. : 73,86 H 8,91.

Acétoxy-3β époxy-4α,5α éthylènedioxy-17 androstane
(32, R = Ac).

350 mg d'acétate éthylénique précédent **33** sont dissous dans 15 ml d'éther. On y ajoute 220 mg d'acide *p*-nitroperbenzoïque dissous dans 2,5 ml de tétrahydrofurane. On laisse 18 h à la température ordinaire puis jette dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait au benzène, lave plusieurs fois au bicarbonate et à l'eau. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé. Le résidu cristallin est recristallisé du méthanol (paillettes), F = 205-208°; 245 mg (67 %).

L'échantillon pour analyse fond à 210-211°, $[\alpha]_D + 27^\circ$ ($c = 0,8$).

Analyse $C_{23}H_{34}O_5$ (390,50): Calc. %: C 70,74 H 8,78
Tr. : 70,76 8,88.

Acétoxy-3β époxy-4β,5β éthylènedioxy-17 androstane (30).

a) La chromatographie sur alumine alcaline Merck des eaux-mères de cristallisation de l'époxyde précédent préparé à partir de 6 g d'acétate éthylénique **33** a donné, outre l'acétate éthylénique de départ et l'acétate époxyde 4α,5α attendu (**32**, R = Ac), l'acétoxy-3β époxy-4β,5β éthylènedioxy-17 androstane, qui par recristallisation du méthanol fond à 123-125°.

L'échantillon pour analyse fond à 125-126°, $[\alpha]_D - 51^\circ$ ($c = 0,5$).

Analyse $C_{23}H_{34}O_5$ (390,50): Calc. %: C 70,74 H 8,78
Tr. : 71,12 8,45.

b) 350 mg d'alcool éthylénique **31** sont dissous dans 15 ml d'éther et traités par 250 mg d'acide *p*-nitroperbenzoïque dissous dans 5 ml de tétrahydrofurane. On laisse au repos pendant 48 h à 0° puis pendant 4 h à la température ordinaire. Après extraction à l'éther et traitements habituels, le produit obtenu est acétylé par le mélange anhydride acétique-pyridine pendant une nuit à la température ordinaire. La dilution à l'eau donne un produit cristallin qui est recristallisé du méthanol, F = 121-123°; 175 mg (42 %).

Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon du produit obtenu au paragraphe précédent.

Époxy-4α,5α éthylènedioxy-17 androstanol-3β (32, R = H).

A la fin de la chromatographie des eaux-mères de cristallisation de l'acétate époxyde (**32**, R = Ac), est élué l'époxy-4α,5α éthylènedioxy-17 androstanol-3β, qui par recristallisation de l'acétone fond à 200°.

L'échantillon pour analyse fond à 201-202°, $[\alpha]_D + 28^\circ$ ($c = 0,9$).

Analyse $C_{21}H_{32}O_4$ (348,47): Calc. %: C 72,38 H 9,26
Tr. : 72,29 9,21.

Cet alcool époxyde acétylé dans les conditions habituelles, donne un produit F = 203-205°. Ce point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon de l'acétate époxyde α (**32**, R = Ac).

Méthyl-4β éthylènedioxy-17 androstanediol-3β,5α (34).

On prépare le magnésien de l'iode de méthyle à partir de 960 mg de magnésium et 5,6 g d'iode de méthyle dans 40 ml d'éther. On ajoute en une fois 780 mg d'acétate époxyde (**32**, R = Ac) dissous dans 60 ml de benzène. L'éther est enlevé par distillation et la solution benzénique est chauffée à reflux pendant 5 h, versée dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, lavée avec une solution de thiosulfate de sodium et à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Le benzène est évaporé et le résidu cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-ligroïne 60-80°, F = 172-174°; 410 mg (56 %).

L'échantillon pour analyse fond à 188-189°, $[\alpha]_D - 9^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse $C_{22}H_{36}O_4$ (364,51): Calc. %: C 72,49 H 9,96
Tr. : 72,28 10,42.

Acétoxy-3β méthyl-4β éthylènedioxy-17 androstanol-5α (35).

2,7 g du diol précédent sont dissous dans 20 ml de pyridine et traités par 10 ml d'anhydride acétique. On laisse reposer pendant

une nuit à la température ordinaire puis verse dans de l'eau glacée. Le produit est extrait à l'éther, la solution étherée est lavée plusieurs fois à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, l'huile obtenue cristallise par trituration avec de la ligroïne. Le produit cristallin est recristallisé du mélange acétone-ligroïne, F = 105-106°; 2,72 g (90 %).

L'échantillon pour analyse fond à 114-115°, $[\alpha]_D - 5^\circ$ ($c = 0,5$).

Analyse $C_{24}H_{38}O_5$ (406,54): Calc. %: C 70,90 H 9,42
Tr. : 70,69 9,30.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) M. I. USHAKOV et O. S. MADAIEVA, *J. gen. Chem.* (U.R.S.S.), 1939, **9**, 436; *Chem. Abstr.*, 1939, **33**, 9309.
- (2) L. F. FIESER et J. RIGAUDY, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4660.
- (3) A. BOWERS et H. J. RINGOLD, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 3091.
- (4) J. A. CAMPBELL, J. C. BABCOCK et J. A. HOGG, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 4717.
- (5) G. COOLEY, B. ELLIS, D. N. KIRK et V. PETROW, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 4112.
- (6) H. J. RINGOLD, E. BATRES et G. ROSENKRANZ, *J. org. Chem.*, 1957, **22**, 100.
- (7) P. A. PLATTNER, H. HEUSSER et A. B. KULKARNI, *Helv. chim. Acta.*, 1949, **32**, 265.
- (8) *Organic syntheses*, John Wiley and Sons, New York, 1955, **35**, 39.
- (9) M. VILKAS, *Bull. Soc. chim.*, 1959, p. 1401.
- (10) K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES et B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 39.
- (11) H. HEUSSER, M. ROTH, O. RHOR et R. ANLIKER, *Helv. chim. Acta.*, 1955, **38**, 1178.
- (12) F. SONDHEIMER et Y. MAZUR, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 2906.
- (13) Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 5220.
- (14) G. DARZENS, *C.R. Acad. Sci.*, 1911, **152**, 1601.
- (15) N. A. ABRAHAM, *Ann. chim.*, 1960, p. 972.
- (16) H. SCHROTER, R. REES et K. MEYER, *Helv. chim. Acta*, 1959, **42**, 1385.
- (17) E. R. H. JONES, G. D. MEAKINS et J. S. STEPHENSON, *J. chem. Soc.*, 1958, p. 2156.
- (18) C. DJERASSI, R. R. ENGLE et A. BOWERS, *J. org. chem.*, 1956, **21**, 1547.
- (19) H. C. BROWN, *Tetrahedron*, 1961, **12**, 117.
- (20) S. WOLFE, M. NUSSIM, Y. MAZUR et F. SONDHEIMER, *J. org. chem.*, 1959, **24**, 1034.
- (21) W. J. WECHTER, *Chem. and Ind.*, 1959, p. 294.
- (22) L. F. FIESER, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4386.
- (23) B. CAMERINO et C. G. ALBERTI, *Gazz. chim. Ital.*, 1955, **85**, 51.
- (24) H. HEUSSER, E. V. JENDEN, N. FRICK et P. A. PLATTNER, *Helv. chim. Acta*, 1949, **32**, 1326.
- (25) W. SCHUTT et Ch. TAMM, *Helv. chim. Acta.*, 1958, **41**, 1751.
- (26) Brevet anglais n° 851679; *Chem. Abstr.*, 1961, **55**, 11470, Méthode de G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ et R. TERRELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 207.
- (27) L. F. FIESER, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 1945.
- (28) W. J. ADAMS, D. K. PATEL, V. PETROW, I. A. STUART-WEBB et B. STURGEON, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 4491.
- (29) E. E. ROYALS et L. L. HARRELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 3405; — M. I. GORYAEV, G. A. TOLSTIKOV et L. A. EL'CHIBKOVA, *Chem. Abstr.*, 1961, **55**, 18 796.
- (30) F. SONDHEIMER et Y. KLIBANSKY, *Tetrahedron*, 1959, **5**, 15.
- (31) J. H. BREWSTER et J. C. CIOTTI, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 6294.
- (32) *Organic syntheses*, John Wiley and Sons, New York, 1955, Coll. Vol. **2**, 493, note 8.
- (33) R. N. JONES et F. HERLING, *J. org. Chem.*, 1954, **19**, 1252.
- (34) H. B. HENBEST et R. A. L. WILSON, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1958.
- (35) G. BUCHI, F. GREUTER et T. TOKOROYAMA, *Tetrahedron Letters*, 1962, **18**, 827.
- (36) E. B. HERSHBERG, E. OLIVETO, M. RUBIN, H. STAEUDLE et L. KUHNEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 1144.
- (37) R. KEVORKIAN, Communication privée.

CHAPITRE III

Dérivés du méthyl-4 α (5 α)-cholestane et du méthyl-4 α (5 α)-prégnane,

Série du cholestane.

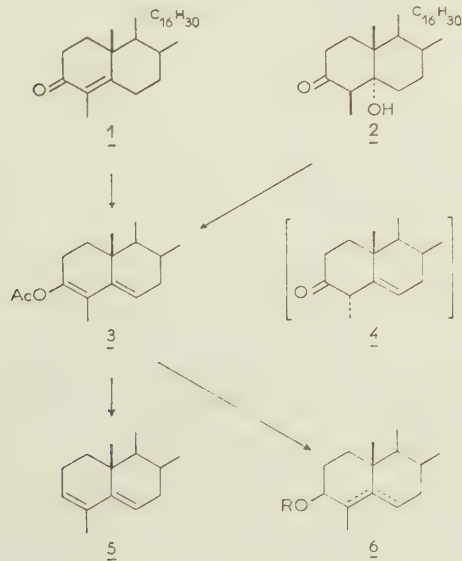
Après avoir mis au point une méthode de préparation de stéroïdes 4 β -méthylés, nous avons cherché à obtenir des stéroïdes 4 α -méthylés où le groupement méthyle aurait la même configuration que celle rencontrée dans les stéroïdes et les triterpènes isolés de produits naturels.

On savait que la réduction par le borohydrure de sodium des acétoxy-3 $\Delta^{3,5}$ -stéroïdes était une méthode générale pour préparer des hydroxy-3 Δ^5 -stéroïdes (1 à 5).

On pouvait penser que l'acétate énolique **3** ayant un méthyle en 4 donnerait intermédiairement la Δ^5 -cétone **4** avec le groupement méthyle en position équatoriale la plus stable, cétone qui serait facilement réduite en méthyl-4 α cholestérol.

Nous avons donc préparé l'acétate énolique **3** (6) à partir de la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 (**1**) ou de la méthyl-4 β hydroxy-5 α cholestanone-3 (**2**).

Suivant les conditions, cet acétate énolique **3** traité par le borohydrure de sodium en solution méthanolique donne, soit le méthyl-4 cholestadiène-3,5 dont la structure a été prouvée dans un autre travail (7), soit un mélange d'alcools dont la séparation est très difficile.



Par cristallisations répétées de ce mélange, nous avons pu obtenir 15 % d'un composé dont l'analyse correspond bien à celle d'un méthyl-4 cholestérol mais qui est encore un mélange de quatre constituants d'après la chromatographie sur couche mince. Les eaux-mères donnent, après acétylation, deux acétates qui peuvent être séparés par cris-

tallisation fractionnée. L'un d'eux est identique à celui du méthyl-4 β cholestérol, l'autre a la même formule brute mais un pouvoir rotatoire fortement positif ce qui est contraire à la structure Δ^5 -éthylénique attendue.

D'autres essais de réduction ont donné des résultats similaires.

La méthode précédente ne paraissait pas être satisfaisante pour le but cherché et nous avons encore été amenés à utiliser les propriétés stéréosélectives des époxydes-4,5 pour préparer des stéroïdes 4 α -méthylés.

Des publications récentes (8, 9, 10) avaient montré que certains acétates époxydes substitués étaient réduits par les hydrures mixtes en diols dont le groupement hydroxyle tertiaire était axial de même configuration que l'époxyde de départ et dont le carbone voisin de l'hydroxyle tertiaire subissait une inversion de configuration pour permettre au nouvel atome d'hydrogène d'être axial (*).

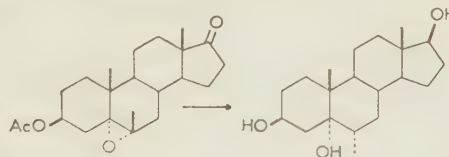
Ce comportement des époxydes provenant de doubles liaisons tertiaires nous avait fait prévoir que l'époxyde **10** pouvait conduire à des composés avec le nouveau groupe méthyle équatorial en 4 α .

Pour préparer ce nouvel époxyde **10**, le produit de départ a été la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 (**1**) dont nous avons mis au point une préparation assez pratique selon le procédé d'ATWATER (6, 11): on fait agir le tertibutylate de potassium et l'iodure de méthyle sur la Δ^4 -cholesténone-3 dans l'alcool butylique tertiaire; une chromatographie sur silice permet d'isoler 50 % de dérivé monométhylé à côté de 12 % de dérivé diméthylé.

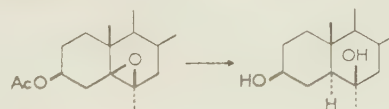
La réduction de cette cétone **1** par l'hydrure de lithium et d'aluminium donne l'alcool allylique correspondant (**7**, R = H). La chromatographie sur couche mince a montré que cet alcool n'était pas homogène. Des chromatographies préparatives sur colonne de silice n'ont pas permis d'en séparer les deux constituants et ont aussi donné du diène **5**.

Un essai de réduction de la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3

(*) Par exemple, l'acétoxy-3 β époxy-5 α ,6 α méthyl-6 β androstanone-17 a été réduite par l'hydrure de lithium et d'aluminium en méthyl-6 α androstanetriol-3 β ,5 α ,17 β (8)



et l'acétoxy-3 β méthyl-6 α époxy-5 β ,6 β cholestane en méthyl-6 α (5 α)-cholestanediol-3 β ,6 β (10).

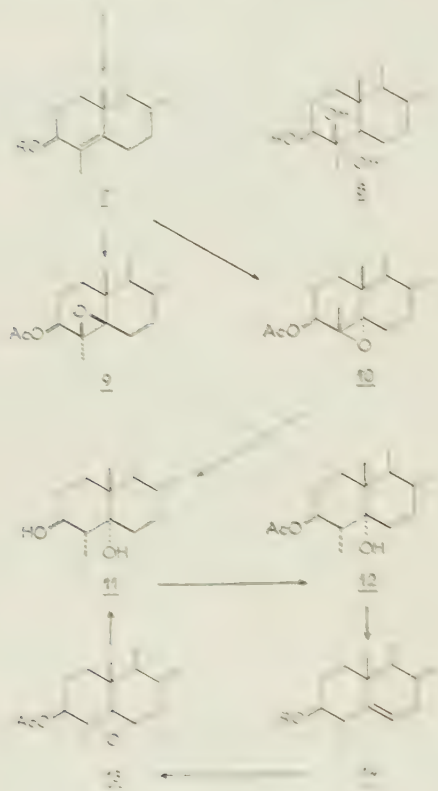


par le tritertiobutoxyhydrure de lithium et d'aluminium, pour obtenir l'épimère 3 β pur, n'a pas donné le produit attendu mais un composé F = 75° qui n'est ni acétylable, ni oxydable par les réactifs habituels. Nous n'avons pas essayé d'en déterminer la structure.

L'acétylation du mélange d'alcools (7, R = H) donne un acétate (7, R = Ac) qui est homogène en chromatographie sur couche mince après une cristallisation. On peut même acétyler le produit brut de réduction de la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 et obtenir après une cristallisation un acétate homogène.

Cet acétate (7, R = Ac), traité par l'acide monoperphthalique ou par l'acide *p*-nitroperbenzoïque (12) donne principalement un époxyde-4 α ,5 α (10). Au cours d'une préparation de cet époxyde 10, nous avons été amenés à chromatographier le produit brut sur alumine basique, ce qui a donné non seulement l'époxyde α 10 mais aussi l'époxyde isomère β 9 et le triol 8 qui provient de l'ouverture des deux époxydes α et β , le groupement acétate ayant dû être saponifié par l'alumine alcaline. Cette hydrolyse des époxydes au cours d'une chromatographie avait déjà été signalée dans d'autres cas par HEUSSEN et al. (13) et par SCHUTT et TAMM (14).

La structure du triol 8 a été confirmée par son identité avec un échantillon obtenu dans un autre travail (7).



La réduction de l'époxyde 10 par l'hydrure de lithium et d'aluminium donne quantitativement un nouveau diol 11 dont le groupement méthyle est équatorial à cause de l'introduction axiale de l'hydrogène en position 4. Ce diol 11 donne par acétylation à la température ordinaire un monoacétate 12.

La présence d'hydrogènes axiaux en 4 et 6 permettait, lors de la déshydratation du monoacétate 12 la formation d'un Δ^4 ou d'un Δ^5 -stéroïde. Le traitement selon DUBREUX par le chlorure de thionyle dans la pyridine de 12 a donné un acétate (14, R = Ac) qui a été ensuite saponifié en alcool (14, R = H).

Ces deux produits, étant respectivement différents de

(7, R = Ac) et de (7, R = H), ont une double liaison en 5,6; ce qui est confirmé par leurs rotations négatives et leurs spectres infrarouges. Les dérivés 4 α -méthylés (14, R = H) et (14, R = Ac) se sont révélés être homogènes en chromatographie sur couche mince.

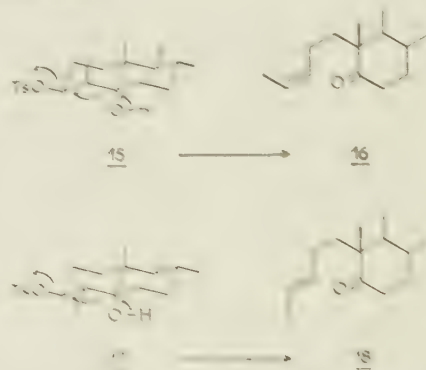
Cependant, dans les eaux-mères de cristallisation du méthyl-4 α cholestérol (14, R = H), nous avons pu mettre en évidence par chromatographie sur couche mince la présence d'alcool allylique (7, R = H) : en effet (7, R = H) et (14, R = H) ont des R_f très voisins mais ils donnent des colorations différentes avec le révélateur utilisé. Il ne nous a pas été possible de séparer ces deux alcools (7, R = H) et (14, R = H) par chromatographie sur colonne pour améliorer le rendement en méthyl-4 α cholestérol. Ce dernier acétylé par le mélange anhydride acétique-pyridine redonne bien l'acétate (14, R = Ac).

Contrairement au méthyl-4 β cholestérol, le méthyl-4 α cholestérol (14, R = H) ne donne pas de dinitro-3,5 benzoate par action de l'acide dinitro-3,5 benzoïque et du chlorure de tosyloxy selon la méthode décrite par BREWSTER et CIERRI (15). Cependant le tosylate de ce méthyl-4 α cholestérol a pu être préparé.

Enfin la double liaison 5,6 de l'acétate (14, R = Ac) a permis d'obtenir l'époxyde 13 dont la structure a été prouvée par réduction avec l'hydrure de lithium et d'aluminium, ce qui redonne bien le diol 11.

La différence entre le méthyl-4 α diol 11 et son isomère, le méthyl-4 β cholestanol-3 β , 5 α , a pu être mise en évidence de la manière suivante.

Depuis les travaux de CLAYTON, HENBEST et SMITH (16), on savait que les tosylates de diols-1,3 stéréochimiquement appropriés pouvaient subir en milieu alcalin une fragmentation caractéristique ainsi qu'une cyclisation en époxydes-1,3. Par exemple, le tosyloxy-3 β cholestanol-5 α a été transformé par le butylate tertiaire de potassium en 37 % de séco-4,5 Δ^2 -cholesténone-5 et en 55 % d'époxy-3 α , 5 α cholestane.



Le tosyloxy-3 β méthyl-4 β cholestanol-5 α (15), traité par le butylate tertiaire de sodium, donne un produit qui, par chromatographie, n'a permis d'isoler qu'une huile transparente dont la structure est d'après le spectre IR (*), celle d'une *cis* séco-cétone 16, caractérisée par une dinitro-2,4 phenylhydrazone.

Le tosyloxy-3 β méthyl-4 α cholestanol-5 α (17), traité de la même manière, n'a donné que la *trans* séco-cétone 18, caractérisée par son spectre IR (*) et une dinitro-2,4 phenylhydrazone différente de la précédente.

Nous n'avons pu déceler la présence d'aucun méthyl-4 époxi-3 α , 5 α cholestane. On pourrait penser que dans la série 4 β -méthyle, l'absence d'époxyde-3,5 pouvait être due à l'interaction diaxiale des deux groupes méthyles en 4 et 10, qui disparaît avec la formation de séco-cétone. Mais ce raisonnement n'explique pas la seule formation

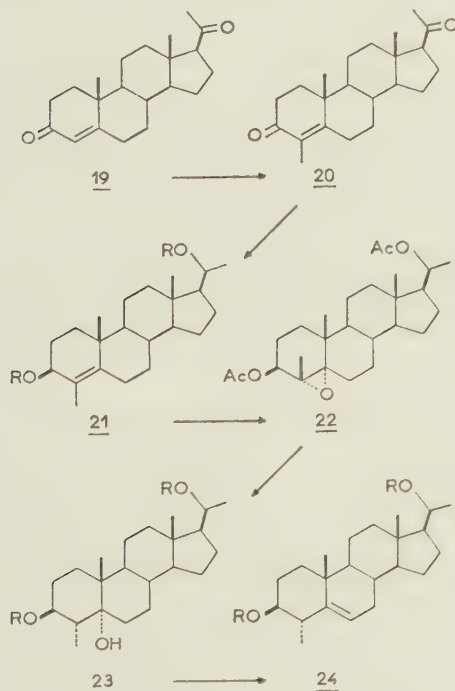
(*) Les bandes éthyleniques entre 700 et 1000 cm⁻¹ sont comparables avec celles des isomères *cis* et *trans* du jasmonate de méthyle (19).

de séco-cétone dans la série 4 α -méthyle. Il reste seulement en définitive que la présence d'un seul groupé méthyle supplémentaire en 4 peut changer beaucoup les propriétés des stéroïdes.

Série du prégnane.

Nous avons ensuite confirmé les résultats obtenus dans la série du cholestane en appliquant la méthode précédente à des dérivés du prégnane.

Le produit de départ est la progestérone **19** qui est monométhylée selon la méthode de KIRK et PETROW (18) par traitement avec le thiophénol et le formol en présence de triéthylamine et d'éthanol puis désulfuration par le nickel de RANEY pour donner la méthyl-4 progestérone **20**. Cette cétone méthylée est réduite par le borohydrure de sodium dans le méthanol en diol-3 β ,20 β -F (**21**, R = H). Ce diol qui nécessite pour son obtention une chromatographie est homogène en chromatographie sur couche mince contrairement à l'alcool allylique correspondant (**7**, R = H) de la série du cholestane.



L'acétylation de ce diol conduit au diacétate (**21**, R = Ac) qui est époxydé par l'acide *p*-nitroperbenzoïque en diacétate époxyde-4 α ,5 α (**22**). Cet époxyde est traité par l'hydrure de lithium et d'aluminium, d'abord au reflux de l'éther puis à la température ordinaire pour donner le triol 4 α -méthylé (**23**, R = H). Ce triol disecndaire-tertiaire donne un diacétate (**23**, R = Ac) par action du mélange anhydride acétique-pyridine à la température ordinaire. Ce diacétate est déshydraté par le chlorure de thionyle dans la pyridine (20) pour donner le diacétate éthylénique correspondant (**24**, R = Ac) qui est saponifié par l'hydrure de lithium et d'aluminium en diol Δ^5 -éthylénique (**24**, R = H). La structure Δ^5 -éthylénique des deux produits **24** est confirmée par leurs spectres infrarouges, leurs pouvoirs rotatoires et leurs points de fusion très supérieurs à ceux des produits Δ^4 -éthyléniques correspondants **21**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les solvants utilisés sont tous distillés et anhydres.
Les points de fusion sont pris dans des tubes capillaires et ne sont pas corrigés.
Tous les pouvoirs rotatoires sont pris dans le chloroforme.

Série du cholestane.

Méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 **1**

Une solution de 1,17 g de potassium (30 millimoles) dans 66 ml d'alcool butylique tertiaire est traitée avec agitation mécanique par une solution chaude de 7,68 g de Δ^4 -cholesténone-3 (20 millimoles) dans 100 ml d'alcool butylique tertiaire. A la solution obtenue chauffée à reflux est ajoutée goutte à goutte une solution d'iode de méthyle (3,6 g; 25 millimoles) dans 330 ml d'alcool butylique tertiaire. L'addition terminée, on continue le chauffage à reflux pendant 4 h puis le mélange réactionnel est refroidi et acidifié (pH = 1) avec de l'acide chlorhydrique concentré.

L'alcool butylique tertiaire est évaporé sous vide et le résidu brun obtenu extrait au benzène. La solution benzénique est lavée avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et à l'eau puis séchée par distillation de la majeure partie du benzène.

La solution benzénique ainsi concentrée est versée sur une colonne de chromatographie contenant 300 g d'acide silicique Mallinckrodt et élue avec du benzène.

Fraction I : 400 ml; huile.

Fraction II : 400 ml; cristaux surnageant dans de l'huile.

Fraction III à V : 450 ml chacune; produit cristallin qui est recristallisé du mélange éther-méthanol, F = 171-172°; 1 g (12 %). WOODWARD *et al.* (17) indiquent pour la diméthyl-4,4 Δ^4 -cholesténone-3, F = 176-177°.

Fraction (VI) à (XVI) : 450 ml chacune; produit cristallin qui est recristallisé du mélange éther-méthanol, F = 191-192°; 2,505 g (31 %). C'est la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3.

— En opérant de la même manière à partir de 31 g de cholesténone et après chromatographie sur 1 kg d'acide silicique en éluant par de l'éther de pétrole contenant 4 % d'éther, on obtient 4,1 g de diméthyl-4,4 cholesténone et 15,9 g (50 %) de méthyl-4 cholesténone.

— En répétant cette dernière opération sur 31 g de cholesténone, nous avons observé que 700 g d'acide silicique suffisent pour obtenir le produit pur avec un rendement similaire.

Méthyl-4 acétoxy-3 cholesténone-3 **2**

1° A partir du méthyl-4 β -hydroxy-5 α -cholesténone-3 **12**

Une solution de 750 mg du cétol **2** dans 25 ml d'anhydride acétique est traitée par 150 mg d'acide *p*-toluènesulfonique et agitée pendant 16 h à 40°. On verse alors lentement dans de l'eau glacée et extrait à l'éther. Après lavages avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, on sèche la solution (Graham) sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol (paillettes), F = 164-166°; 419 mg (51 %).

Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 236 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 29.996$).

L'échantillon pour analyse fond à 198-199°; $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$; $n_D^{25} = 1.1$.

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_2$ (440,68); Calc. %: C 81,74 H 10,22
Tr. : 22,95 10,22

2° A partir de la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 **1**

1,910 g de méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 **1** traitée de la même manière dans l'anhydride acétique en présence d'acide *p*-toluènesulfonique ont donné 1,71 g (85 %) du même acétate, F = 167-168°; ATWATER (6) indique F = 114-115°; $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ et spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 236 \text{ m}\mu$.

Méthyl-4 cholestadiène-3,5 **3**

325 mg de l'acétate d'énol **2** sont dissous dans 28 ml d'éthanol et 18 ml de tétrahydrofurane. Cette solution, refroidie à 10°, est ajoutée goutte à goutte en 30 min à une suspension de 750 mg de borohydrure de sodium dans 10 ml d'éthanol aqueux à 80°. refroidie à 0°. L'addition terminée, la solution est tenue à 0° pendant 3 h; on ajoute alors 8 ml de soude aqueuse à 10 % et

chauffe à reflux pendant 20 mn. La majeure partie des solvants est évaporée sous vide et le résidu est acidifié par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 N. Le précipité cristallin est repris à l'éther, la solution étherée lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol, $F = 70-72^\circ$; 170 mg (60 %).

Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20\,000$); épaulements à 232 et 245 $\text{m}\mu$.

DAUBEN et EASTHAM (3) indiquent pour le cholestadiène-3,5: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21\,000$); épaulements à 229 et 245 $\text{m}\mu$.

L'échantillon pour analyse fond à $71-72^\circ$, $[\alpha]_D - 97^\circ$ ($c = 1,4$).

Analyse $\text{C}_{26}\text{H}_{48}$ (382,65): Calc. %: C 87,88 H 12,12
Tr. : 87,89 12,19.

*Autre essai de réduction
du méthyl-4 acétoxy-3 cholestadiène-3,5 (3).*

400 mg de l'acétate d'énol **3** sont dissous dans 10 ml de méthanol et 7 ml de tétrahydrofurane. Ce mélange est ajouté à une solution de 240 mg de borohydrure de sodium dans 5 ml de méthanol. Après avoir laissé 18 h à la température ordinaire en agitant de temps en temps, 240 mg de borohydrure de sodium sont ajoutés en quatre fois à la solution. On laisse au repos pendant 18 h puis évapore la majeure partie des solvants sous vide. Le résidu est versé dans l'eau, extrait à l'éther et la solution étherée lavée plusieurs fois à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, l'éther est évaporé et le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol. Cinq recristallisations amènent à point de fusion constant, $F = 163-165^\circ$.

Ce produit donne quatre taches en chromatoplaque.

L'échantillon pour analyse fond à $165-166^\circ$, $[\alpha]_D - 24^\circ$ ($c = 0,9$).

Analyse (calculée pour un méthyl-cholestérol): $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$: (400,66):

Calc. %: C 83,93 H 12,08
Tr. : 83,81 11,96.

Les eaux-mères de recristallisation de l'alcool précédent évaporées à sec donnent 300 mg de produit cristallin qui sont acétylés dans le mélange anhydride acétique-pyridine pendant une nuit à la température ordinaire. Le produit obtenu est chromatographié sur 9 g d'alumine neutre. L'élution à l'éther de pétrole donne la totalité du produit cristallisé. Deux recristallisations du mélange acétone-méthanol donnent des cristaux, $F = 155^\circ$ dont le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon de l'acétate de méthyl-4 β cholestérol et dont le spectre IR est analogue à celui de ce même acétate.

Les eaux-mères de cristallisation de ce produit $F = 155^\circ$ donnent de fines aiguilles $F = 87^\circ$ qui sont recristallisées du mélange acétone-méthanol, $F = 97-98^\circ$, $[\alpha]_D + 41^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse (calculée pour un acétate de méthyl-cholestérol): $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$ (442,66):

Calc. %: C 81,39 H 11,38
Tr. : 81,45 11,36.

Méthyl-4 hydroxy-3 ξ cholestène-4 (7, R = H).

500 mg de méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 (**1**) dissous dans 20 ml d'éther sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 200 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 15 ml d'éther. On agit pendant 2 h à la température ordinaire puis ajoute le minimum d'eau pour précipiter les sels de lithium et d'aluminium, décante la couche étherée qui est séchée sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange éther-méthanol, $F = 147-149^\circ$; 400 mg (80 %).

Ce produit donne deux taches en chromatoplaque.

L'échantillon pour analyse fond à $151-152^\circ$, $[\alpha]_D + 80^\circ$ ($c = 0,5$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ (400,66): Calc. %: C 83,93 H 12,08
Tr. : 84,04 12,03.

1 g de l'alcool précédent recristallisé une fois a été chromatographié sur 30 g de silice. L'élution avec du cyclohexane et avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 98-2 a donné 436 mg de produit $F = 70-72^\circ$, dont le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec le méthyl-4 cholestadiène-3,5 (**5**) et dont le spectre UV est analogue à celui de **5**.

L'élution avec des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle enrichis en acétate d'éthyle jusqu'à 9-1 donne 560 mg de produit $F = 145^\circ$ dont le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec le méthyl-4 hydroxy-3 ξ cholestène-4 (**7**, R = H) et qui donne encore deux taches en chromatoplaque.

*Essai de réduction de la méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3
par le tritertiobutoxyhydrure de lithium et d'aluminium.*

1 g de méthyl-4 Δ^4 -cholesténone-3 (**1**) sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane et cette solution est refroidie à 0° . On ajoute 60 ml d'une solution de tritertiobutoxyhydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane (contenant 55 mg d'hydrure par ml). La solution obtenue est agitée magnétiquement pendant 2 h à 0° puis pendant 2 h à la température ordinaire; elle est alors versée dans un excès d'acide chlorhydrique 2 N. Le produit est extrait à l'éther, la solution étherée est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu huileux obtenu est cristallisé du méthanol (aiguilles) $F = 72-75^\circ$; 400 mg (40 %). Il y a dépression du point de fusion par mélange avec le méthyl-4 cholestadiène-3,5 (**5**).

Spectre IR: 3 330 cm^{-1} (faible): alcool.

Spectre UV: pas d'absorption, même à forte concentration. L'échantillon pour analyse fond à $77-78^\circ$, $[\alpha]_D + 70^\circ$ ($c = 0,7$).

Analyse (calculée pour l'alcool attendu) $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ (400,66):

Calc. %: C 83,93 H 12,08
Tr. : 85,08 12,02.

Acétoxy-3 β méthyl-4 cholestène-4 (7, R = Ac).

250 mg de l'alcool (**7**, R = H) (qui peut être utilisé brut) sont traités par 5 ml d'anhydride acétique et 10 ml de pyridine pendant une nuit à la température ordinaire. Après extraction suivant la manière habituelle, le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange éther-méthanol, $F = 108-110^\circ$; 240 mg (87 %).

Ce produit est homogène en chromatoplaque.

L'échantillon pour analyse fond à $110-111^\circ$, $[\alpha]_D + 45^\circ$ ($c = 1,1$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$ (442,66): Calc. %: 81,39 H 11,38
Tr. : 81,17 11,28.

Acétoxy-3 β méthyl-4 β époxy-4 $\alpha,5\alpha$ cholestane (10).

300 mg d'acétoxy-3 β méthyl-4 cholestène-4 (**7**, R = Ac) sont dissous dans 4 ml d'éther et traités par 4 ml d'une solution étherée d'acide monoperphthalique titrant 0,063 g de peracide par ml. Le mélange est laissé 48 h à 0° . Après extraction suivant la manière habituelle, le produit cristallin obtenu est recristallisé du méthanol jusqu'à point de fusion constant, $F = 129-130^\circ$; 155 mg (50 %).

L'échantillon pour analyse fond à $130-131^\circ$, $[\alpha]_D + 80^\circ$ ($c = 1,2$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$ (458,70): Calc. %: C 78,55 H 10,99
Tr. : 78,78 10,77.

On peut remplacer l'acide monoperphthalique par l'acide *p*-nitroperbenzoïque en opérant dans le mélange éther-tétrahydrofurane pendant 18 h à température ordinaire. Nous avons ainsi époxydé 4 g seulement à la fois d'acétate éthylenique et obtenu régulièrement 2,4 g d'époxyde-4 $\alpha,5\alpha$ pur.

Acétoxy-3 β méthyl-4 α époxy-4 $\beta,5\beta$ cholestane (9).

Au cours d'un essai d'époxydation de 6,6 g d'acétoxy-3 β méthyl-4 cholestène-4 (**7**, R = Ac) par l'acide monoperphthalique dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons été amenés à chromatographier le produit brut sur 180 g d'alumine Merck.

L'élution avec le mélange éther de pétrole-benzène 8-2 fournit 1,3 g de produit brut qui est recristallisé du méthanol, $F = 79-80^\circ$; 900 mg (13 %).

L'échantillon pour analyse fond à $80-81^\circ$, $[\alpha]_D + 14^\circ$ ($c = 1,1$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$ (458,70): Calc. %: C 78,55 H 10,99
Tr. : 78,67 10,94.

L'élution avec le mélange éther de pétrole-benzène 1-1 et avec du benzène pur donne 1,52 g de produit brut qui est recristallisé du méthanol, $F = 128-129^\circ$; 1,250 g (18 %).

C'est l'acétoxy-3 β méthyl-4 β époxy-4 α ,5 α cholestane **10** qui ne donne pas de dépression du point de fusion par mélange avec un échantillon préparé précédemment.

Méthyl-4 α cholestanetriol-3 β ,4 β ,5 α (8).

En continuant l'élution de la chromatographie précédente avec de l'éther, on a obtenu 1 g de produit brut qui a été recristallisé du mélange éther-méthanol, $F = 200-202^\circ$, 678 mg.

Ce produit est homogène en chromatoplaque.

L'échantillon pour analyse a été recristallisé du mélange acétone-eau et fond à $203-204^\circ$, $[\alpha]_D + 23^\circ$ ($c = 1,4$).

Analyse $C_{28}H_{50}O_3$ (434,69) : Calc. % : C 77,36 H 11,59
Tr. : 77,36 11,72.

Méthyl-4 α cholestanediol-3 β ,5 α (11).

1,25 g d'acétoxy-3 β méthyl-4 β époxy-4 α ,5 α cholestane **10** sont dissous dans 60 ml d'éther anhydre et ajoutés goutte à goutte à une suspension de 600 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 100 ml d'éther. L'addition terminée, on chauffe à reflux pendant 2 h puis laisse reposer une nuit à la température ordinaire. Après hydrolyse par le minimum d'eau et traitement habituel, on recristallise du mélange acétone-méthanol, $F = 167-168^\circ$; 1,044 g (92 %).

Il y a dépression du point de fusion par mélange avec le méthyl-4 β cholestanediol-3 β ,5 α .

L'échantillon pour analyse fond à $170-171^\circ$, $[\alpha]_D + 33^\circ$ ($c = 1,2$).

Analyse $C_{28}H_{50}O_2$ (418,66) : Calc. % : C 80,32 H 12,04
Tr. : 79,92 12,00.

Acétoxy-3 β méthyl-4 α cholestanol-5 α (12).

900 mg du diol précédent **11** sont traités de la manière habituelle par le mélange anhydride acétique-pyridine à la température ordinaire. On recristallise le produit obtenu du mélange acétone-méthanol, $F = 149-150^\circ$; 778 mg (79 %).

L'échantillon pour analyse fond à $150,5-151^\circ$, $[\alpha]_D + 48^\circ$ ($c = 1,2$).

Analyse $C_{30}H_{52}O_3$ (460,72) : Calc. % : C 78,20 H 11,38
Tr. : 77,83 11,21.

Acétoxy-3 β méthyl-4 α cholestène-5 (14, R = Ac).

650 mg d'acétoxy-3 β méthyl-4 α cholestanol-5 α (**12**) sont dissous dans 16 ml de pyridine et la solution obtenue est refroidie à 0° . On traite alors cette solution par 3 ml de chlorure de thionyle et agite magnétiquement pendant 30 mn à 0° . La solution jaune obtenue est alors versée dans de l'eau glacée et extraite à l'éther. Après lavages à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, la solution est séchée sur sulfate de sodium et l'éther évaporé. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol, $F = 96-98^\circ$; 470 mg (75 %).

Ce point de fusion est abaissé par mélange avec un échantillon d'acétoxy-3 β méthyl-4 α cholestène-4 (**7**, R = Ac).

Le produit est homogène en chromatoplaque. Par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 10-90, il a un R_f égal à 0,80; dans les mêmes conditions, l'acétate de méthyl-4 β cholestérol et l'acétoxy-3 β méthyl-4 α cholestène-4 (**7**, R = Ac) ont des R_f presque identiques de 0,75 (les colorations des taches à la révélation sont différentes pour les produits Δ^4 et Δ^5 -éthyléniques) (*).

Spectre IR: 1 738 cm^{-1} (acétate), 800 et 843 cm^{-1} (double liaison Δ^5).

(*) Révélateur utilisé: aldéhyde anisique 6 gouttes, acide sulfurique concentré 6 gouttes, éthanol à 95° 10 ml.

La formule de ce révélateur qui est très satisfaisante nous avait été indiquée par le Dr. G. H. WHITAM de l'Université de Birmingham que nous remercions vivement.

L'échantillon pour analyse fond à $102-103^\circ$, $[\alpha]_D - 2^\circ$ ($c = 1,1$).

Analyse $C_{30}H_{50}O_2$ (442,66) : Calc. % : C 81,39 H 11,38
Tr. : 81,26 11,26.

En partant de 4,1 g d'époxyde-4 α ,5 α (**10**), on peut utiliser le diol brut puis le monoacétate brut pour obtenir finalement 2,1 g d'acétate de méthyl-4 α cholestérol recristallisé.

Méthyl-4 α hydroxy-3 β cholestène-5 (Méthyl-4 α cholestérol) (14, R = H).

Un mélange de 2 g de l'acétate précédent (**14**, R = Ac), 400 ml de méthanol et 3,2 g de potasse est chauffé à reflux pendant 2 h. Après avoir évaporé la majeure partie du méthanol sous vide, on jette dans l'eau et extrait à l'éther. Après traitement habituel, on obtient un produit brut cristallin qui nécessite 4 recristallisations du mélange acétone-méthanol pour obtenir 510 mg (28 %) de cristaux fondant à 155° .

Ce produit est homogène en chromatoplaque. Par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 20-80, il a un R_f égal à 0,57; dans les mêmes conditions, le méthyl-4 β cholestérol a un R_f de 0,50 et le méthyl-4 hydroxy-3 β cholestène-4 donne deux taches de R_f égales à 0,58 et 0,70.

Les eaux-mères de cristallisation de ce méthyl-4 α cholestérol donnent en chromatoplaque une tache de R_f moyen 0,57 mais qui a deux colorations différentes, l'une étant celle de (**14**, R = H), l'autre celle de (**7**, R = H).

Spectre IR: 3 350 cm^{-1} (alcool), 1 054 cm^{-1} (C — OH), 798 et 842 cm^{-1} (double liaison Δ^5).

L'échantillon pour analyse fond à $162-163^\circ$, $[\alpha]_D - 16^\circ$ ($c = 0,4$).

Analyse $C_{28}H_{48}O$ (400,66) : Calc. % : C 83,93 H 12,08
Tr. : 83,51 11,94.

L'acétylation de (**14**, R = H) redonne bien un produit, $F = 100^\circ$, $[\alpha]_D - 4^\circ$, qui ne donne pas de dépression du point de fusion par mélange avec l'acétate de méthyle-4 α cholestérol (**14**, R = Ac).

Méthyl-4 α tosyloxy-3 β cholestène-5 (14, R = $\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2$).

300 mg de méthyl-4 α hydroxy-3 β cholestène-5 (**14**, R = H) dissous dans 3 ml de pyridine sont traités par 310 mg de chlorure de tosyloxy pendant 20 h à la température ordinaire. On ajoute alors de l'eau glacée, extrait à l'éther, lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, l'éther est évaporé et le résidu cristallin est recristallisé de l'éther de pétrole, $F = 118-120^\circ$; 47 mg (11 %).

L'échantillon pour analyse fond à $119-120^\circ$.

Analyse $C_{35}H_{54}O_3S$ (554,78) : Calc. % : C 75,77 H 9,81
Tr. : 76,05 9,87

Acétoxy-3 β méthyl-4 α époxy-5 α ,6 α cholestane (13).

300 mg d'acétoxy-3 β méthyl-4 α cholestène-5 (**12**) sont dissous dans 10 ml d'éther et additionnés à une solution de 225 mg d'acide *p*-nitroperbenzoïque dans 2,5 ml de tétrahydrofurane. On laisse pendant 20 h à la température ordinaire puis verse dans une solution saturée de bicarbonate de sodium et lave à l'eau. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit obtenu est recristallisé du méthanol, $F = 99-100^\circ$; 188 mg (60 %).

L'échantillon pour analyse fond à $104-105^\circ$, $[\alpha]_D + 18^\circ$ ($c = 1,2$).

Analyse $C_{30}H_{50}O_3$ (458,70) : Calc. % : C 78,55 H 10,99
Tr. : 78,60 10,81.

90 mg de l'époxyde précédent **13** sont dissous dans 15 ml d'éther et ajoutés goutte à goutte à une suspension de 75 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 15 ml de tétrahydrofurane. On chauffe à reflux pendant 2 h 30 puis laisse reposer une nuit à la température ordinaire. On précipite les sels de lithium et d'aluminium par le minimum d'eau et sèche la solution organique sur sulfate de sodium. L'évaporation à sec donne un produit cristallin qui est recristallisé du mélange acétone-méthanol, $F = 166-167^\circ$.

Il n'y a pas de dépression du point de fusion par mélange avec un échantillon de méthyl-4 α cholestanediol-3 β ,5 α (**11**).

Méthyl-4 β tosyloxy-3 β cholestanol-5 α (15).

400 mg de méthyl-4 β cholestanediol-3 β ,5 α sont dissous dans 4 ml de pyridine. A cette solution sont ajoutés 450 mg de chlorure de tosyloxy fraîchement recristallisé et le mélange est laissé pendant 48 h à la température ordinaire. On dilue à l'eau, extrait à l'éther, lave la solution étherée avec de l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, l'éther est évaporé sous vide et le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange éther-méthanol, F = 90-92°; 450 mg (82 %). L'échantillon pour analyse fond à 92-93°, $[\alpha]_D^{20}$ = 13° (c = 0,5).

Analyse $C_{36}H_{56}O_4S$ (572,80) Calc. %: C 73,39 H 9,85
Tr. : 73,27 9,72.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone de la cis séco-cétone (16).

210 mg de sodium sont dissous dans 21 ml d'alcool butylique tertiaire chauffé à reflux. 500 mg du tosylate précédent **15** sont ajoutés à cette solution qui est ensuite chauffée à reflux pendant 2 h. Il apparaît au bout de 30 mn de reflux un précipité de tosylate de sodium. On dilue à l'eau, extrait à l'éther, lave avec de l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution étherée est évaporée à sec et donne une huile qui est chromatographiée sur 15 g d'alumine Merck. L'éther de pétrole élue 300 mg d'une huile incolore.

Spectre IR: 1 710, 807 et 720 cm^{-1} .

Cette huile donne une dinitro-2,4 phénylhydrazone qui, après filtration sur alumine Prolabo, est recristallisée pour analyse du mélange chloroforme-méthanol, F = 151-152°.

Spectre UV: λ_{max}^{EtOH} = 364 $m\mu$ (ϵ = 21 000); $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ = 368 $m\mu$ (ϵ = 22 600).

Analyse $C_{34}H_{52}O_4N_4$ (580,79):

Calc. %: C 70,31 H 9,02 N 9,65
Tr. : 69,66 9,02 9,50.

Méthyl-4 α tosyloxy-3 β cholestanol-5 α (17).

400 mg de méthyl-4 α cholestanediol-3 β ,5 α sont dissous dans 4 ml de pyridine et traités par 450 mg de chlorure de tosyloxy pendant 48 h à la température ordinaire. Le traitement habituel donne un produit cristallin qui est recristallisé du mélange éther-méthanol, F = 140-142°; 418 mg (76 %).

L'échantillon pour analyse se décompose lorsqu'il est séché sous vide à 70°. Le séchage sous vide à la température ordinaire n'a pas cependant permis d'obtenir une analyse exacte.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone de la trans séco-cétone (18).

Le même traitement que précédemment pour la *cis* séco-cétone est appliqué à 380 mg du monotosylate du méthyl-4 α diol. Par chromatographie du produit brut sur alumine Merck, l'éther de pétrole élue une huile transparente.

Spectre IR: 1 710 et 966 cm^{-1} .

Cette huile donne une dinitro-2,4 phénylhydrazone qui, après filtration sur silice dans le chloroforme, est recristallisée du mélange éther-méthanol, F = 137-138°.

Spectre UV: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ = 372 $m\mu$ (ϵ = 21 000).

Analyse $C_{34}H_{52}O_4N_4$ (580,79):

Calc. %: C 70,31 H 9,02 N 9,65
Tr. : 70,36 9,23 9,43.

Série du prégnane.*Méthyl-4 prégnène-4 dione-3,20 (20).*

On opère selon D.N. KIRK et V. PÉTROV (18).

On prépare une solution contenant 1 ml de thiophénol, 0,9 ml de solution aqueuse à 40 % de formaldéhyde, 0,9 ml de triéthylamine et 5 ml d'éthanol à 95°. On ajoute à cette solution 1,2 g de progestérone et chauffe à reflux pendant 62 h. Le mélange est

alors versé dans 100 ml d'eau contenant 1,5 g de soude. Après extraction à l'éther et lavages à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec ce qui donne une huile.

On désactive alors environ 2 g de nickel de Raney (Prolabo) en le faisant refluer dans l'acétone pendant 30 mn et on lui ajoute la phénylthiométhyl-4 progestérone précédente en solution dans l'acétone. La solution acétonique est chauffée à reflux pendant 5 h puis on la filtre sur papier avant de la passer sur 1 cm d'alumine pour éliminer tout le nickel de Raney. L'acétone est évaporée à sec, ce qui donne un produit cristallin qui est recristallisé du mélange acétone-ligroïne 60-80°, F = 158-160°; 750 mg (60 %).

L'expérience refaite sur 4 g de progestérone a donné 2 g de méthyl-4 progestérone.

Méthyl-4 prégnène-4 diol-3 β , 20 β_F (21, R = H).

2,7 g de méthyl-4 progestérone sont dissous dans 110 ml de méthanol. On y ajoute 1 g de borohydrure de sodium dissous dans 110 ml de méthanol puis laisse pendant 7 h à la température ordinaire en agitant de temps à autre. On neutralise alors avec quelques gouttes d'acide acétique et évapore la majeure partie du méthanol sous vide à la température ordinaire à l'aide d'un évaporateur rotatif. Après extraction à l'éther et lavages avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et évapore l'éther à sec. Le produit cristallin obtenu est chromatographié sur 80 g d'alumine Merck. L'élution au benzène fournit après recristallisation du mélange acétone-ligroïne 60-80°, 1,650 g (61 %) de diol F = 155-157°. L'échantillon pour analyse fond à 157-158°, $[\alpha]_D^{20}$ + 43° (c = 0,5).

Analyse $C_{22}H_{36}O_2$ (332,51): Calc. %: C 79,46 H 10,92
Tr. : 79,35 10,96.

Méthyl-4 diacétoxy-3 β , 20 β_F prégnène-4 (21, R = Ac).

1,840 g du diol précédent sont dissous dans 50 ml de pyridine et traités par 25 ml d'anhydride acétique. Le mélange est laissé pendant une nuit à la température ordinaire puis dilué à l'eau glacée, extrait à l'éther, lavé à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du méthanol, F = 127-128°; 1,280 g (55 %). L'échantillon pour analyse fond à 131-132°, $[\alpha]_D^{20}$ + 72° (c = 0,7).

Analyse $C_{26}H_{40}O_4$ (416,58): Calc. %: C 74,96 H 9,68
Tr. : 75,07 9,45.

Méthyl-4 β époxy-4 α ,5 α diacétoxy-3 β ,20 β_F prégnane (22).

510 mg du diacétate éthylenique précédent sont dissous dans 8 ml d'éther. On y ajoute une solution de 330 mg d'acide *p*-nitroperbenzoïque dans 2 ml de tétrahydrofurane. On laisse pendant 18 h à la température ordinaire en agitant de temps à autre. On verse alors dans une solution saturée de bicarbonate de sodium puis lave à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution organique est évaporée à sec et le résidu cristallin obtenu est recristallisé du méthanol, F = 171-173°; 318 mg (60 %). L'échantillon pour analyse fond à 174,5°-175°, $[\alpha]_D^{20}$ + 78° (c = 0,8).

Analyse $C_{26}H_{40}O_5$ (432,58): Calc. %: C 72,19 H 9,32
Tr. : 72,21 9,13.

Méthyl-4 α prégnanetriol-3 β ,5 α ,20 β_F (23, R = H).

963 mg d'époxyde diacétate **22** sont dissous dans 80 ml d'éther et ajoutés goutte à goutte à une suspension de 720 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 110 ml d'éther. On chauffe à reflux pendant 2 h puis agit pendant une nuit à la température ordinaire. Après hydrolyse, la solution étherée est lavée avec de l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation à sec, le résidu cristallin obtenu est recristallisé de l'acétate d'éthyle, F = 205-207°; 580 mg (75 %).

L'échantillon pour analyse fond à 207-208°, $[\alpha]_D^{20}$ + 12° (c = 0,8).

Analyse $C_{22}H_{38}O_3$ (350,52): Calc. %: C 75,38 H 10,93
Tr. : 75,23 10,68.

Méthyl-4 α diacétoxy-3 β ,20 β _F prégnanol-5 α (23, R = Ac).

575 mg de triol (23, R = H) sont dissous dans 20 ml de pyridine et traités par 10 ml d'anhydride acétique pendant une nuit à la température ordinaire. Après extraction de la manière habituelle, le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-méthanol, F = 173-175°; 565 mg (79 %).

L'échantillon pour analyse, recristallisé du mélange acétone-ligroïne 60-80°, fond à 178-179°, [α]_D + 62° (c = 0,4).

Analyse C₂₆H₄₂O₅ (434,60) : Calc. % : C 71,85 H 9,74
Tr. : 71,99 9,72.

Méthyl-4 α diacétoxy-3 β ,20 β _F prégnène-5 (24, R = Ac).

400 mg du diacétate du triol (23, R = Ac) sont dissous dans 10 ml de pyridine et la solution obtenue est refroidie à 0°. On traite alors cette solution par 2 ml de chlorure de thionyle et laisse pendant 20 mn à 0°. On ajoute alors de l'eau avec précaution, extrait à l'éther, lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution étherée est évaporée à sec ce qui donne un produit cristallin, qui est recristallisé de l'éther de pétrole, F = 155-158°; 170 mg (44 %).

La chromatographie des eaux-mères de cristallisation sur alumine Woelm permet d'obtenir 38 mg de produit identique à celui ci-dessus et de porter ainsi le rendement à 54 %.

Spectre IR : 1 725 cm⁻¹ (acétate), 800 et 836 cm⁻¹ (double liaison Δ^5).

L'échantillon pour analyse fond à 168-169°, [α]_D — 2° (c = 0,5).

Analyse C₂₆H₄₀O₄ (416,58) : Calc. % : C 74,96 H 9,68
Tr. : 75,03 9,47.

Méthyl-4 α Δ^5 -prégnènediol-3 β ,20 β _F (24, R = H).

157 mg du diacétate éthylénique précédent (24, R = Ac) dans 30 ml d'éther sont traités par 157 mg d'hydruure de lithium et d'aluminium. On chauffe à reflux pendant 2 h avec agitation mécanique puis laisse reposer une nuit à la température ordinaire. L'excès d'hydruure est détruit par quelques gouttes d'acétate d'éthyle. La solution étherée est alors lavée à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, l'évaporation à sec de l'éther donne un produit cristallin qui est recristallisé du méthanol, F = 190-193°; 96 mg (76 %).

Spectre IR : 3 350 cm⁻¹ (alcool), doublet à 1 050-1 055 cm⁻¹ (— C — OH), 795 et 845 cm⁻¹ (double liaison Δ^5).

L'échantillon pour analyse, recristallisé du mélange acétone-ligroïne 60-80° fond à 195-196°, [α]_D — 56° (c = 0,3).

Analyse C₂₂H₃₆O₂ (332,51) : Calc. % : C 79,46 H 10,92
Tr. : 79,39 10,70

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) M. USKOKOVIC, R. I. DORFMANN et M. GUT, *J. org. Chem.*, 1959, **23**, 1947.
- (2) R. BELLEAU et T. F. GALLAGHER, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4459.
- (3) W. G. DAUBEN et J. F. EASTHAM, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 3260 et 4463.
- (4) W. S. JOHNSON, E. R. ROGIER, J. SZMUSZKOWICZ, H. I. HADLER, J. ACKERMAN, B. K. BHATTACHARYA, B. M. BLOOM, L. STALMANN, R. A. CLEMENT, B. BANNISTER et H. WYNBERG, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 6295.
- (5) R. VILLOTTI, C. DJERASSI et H. J. RINGOLD, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 4566.
- (6) N. W. ATWATER, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 2847.
- (7) S. JULIA, J. P. LAVAUX, S. R. PATHAK et G. H. WHITHAM, *C.R. Acad. Sci.*, 1963, **256**, 1537.
- (8) G. COOLEY, B. ELLIS et V. PETROW, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 3676.
- (9) W. P. SCHNEIDER et H. C. MURRAY, *Chem. and Ind.*, 1960, p. 1163.
- (10) M. DAVIS et G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 4707.
- (11) C. W. SHOPPEE, G. A. R. JOHNSTON et R. E. LACK, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 3604.
- (12) M. VILKAS, *Bull. Soc. chim.*, 1959, p. 1401.
- (13) H. HEUSSER, E. V. JENSEN, N. FRICK et Pl. A. PLATTNER, *Helv. chim. Acta.*, 1949, **32**, 1326.
- (14) W. SCHUTT et Ch. TAMM, *Helv. chim. Acta.*, 1958, **41**, 1751.
- (15) J. H. BREWSTER et C. J. CIOTTI, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 6294.
- (16) R. B. CLAYTON, H. B. HENBEST et M. SMITH, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1982.
- (17) R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES et R. B. KELLY, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1131.
- (18) D. N. KIRK et V. PETROW, *Proc. chem. Soc.*, 1961, p. 114; *J. chem. Soc.*, 1962, p. 1091.
- (19) E. DEMOLE et M. STOLL, *Helv. chim. Acta.*, 1962, **45**, 692.
- (20) G. DARZENS, *C.R. Acad. Sci.*, 1911, **152**, 1601.

CHAPITRE IV

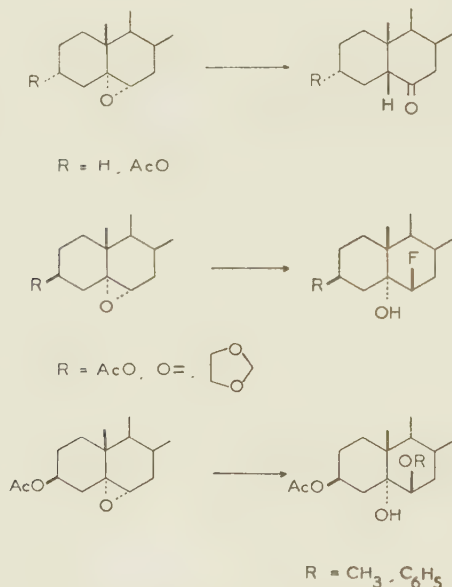
Sur la participation du groupement acétate voisin aux réactions de l'époxy-4 α ,5 α acétoxy-3 β cholestane.

L'action de l'éthérate de trifluorure de bore sur les époxydes-5 α ,6 α avait déjà été étudiée par de nombreux auteurs et elle avait conduit, suivant les produits de départ utilisés et les conditions employées, à des stéroïdes diversement substitués.

Ainsi HENBEST et WRIGLEY (1) ont montré que les époxydes-5 α ,6 α non substitués en 3 ou substitués en 3 par un groupement axial étaient transformés par l'éthérate de trifluorure de bore en 6-cétones tandis que la présence d'un groupement équatorial en 3 entraîne la formation de fluorhydrines diaxiales.

Cette préparation de dérivés 6-fluorés a été utilisée dans de nombreux cas (2, 3, 4), la formation de fluorhydrines ayant lieu aussi si le carbone 3 est trigonal (cétonique) ou symétriquement substitué (dioxolanne) (5).

Enfin l'éthérate de trifluorure de bore agit sur des époxydes-5 α ,6 α en solution dans le méthanol ou le phénol pour donner des dérivés 6 β -méthoxylés ou 6 β -phénoxylés (6).

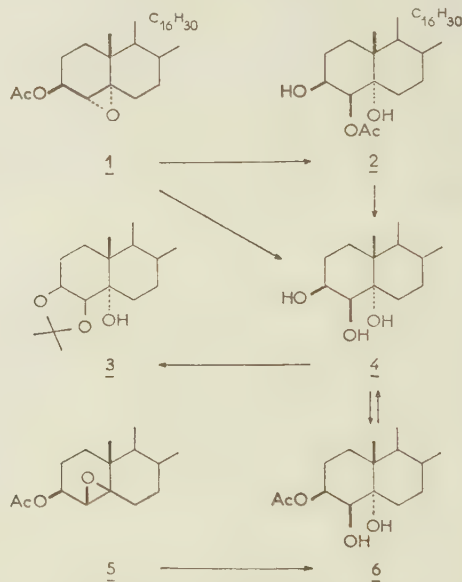


La diversité des réactions précédentes nous a amené à étudier le comportement de l'acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α cholestane **1** en solution benzénique avec l'éthérate de trifluorure de bore. On pouvait penser obtenir ainsi l'acétoxy-3 β fluoro-4 β cholestanol-5 α ou même l'acétoxy-3 β (5 β)-cholestanone-4 (*).

(*) Les résultats définitifs présentés dans ce mémoire rectifient les structures erronées que nous avions proposées dans deux communications préliminaires (13, 14) pour les produits issus de l'action de l'éthérate de trifluorure de bore sur les acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α stéroïdes.

En fait le produit obtenu ne contient pas de fluor. L'analyse et le spectre IR indiquent plutôt la formule d'un monoacétate du cholestanetriol-3 β ,4 β ,5 α . Nous avons trouvé que ce monoacétate était identique à un composé préparé selon COLLINS (7) de la manière suivante. L'ouverture acido-catalysée de l'acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α cholestane **1** dans l'acétone aqueuse en présence d'acide sulfurique dilué avait été décrite par COLLINS comme donnant avec un excellent rendement un monoacétate, F = 198-199°, $[\alpha]_D + 23^\circ$, aiguilles, auquel il attribue la structure d'un acétoxy-3 β cholestanediol-4 β ,5 α (**6**).

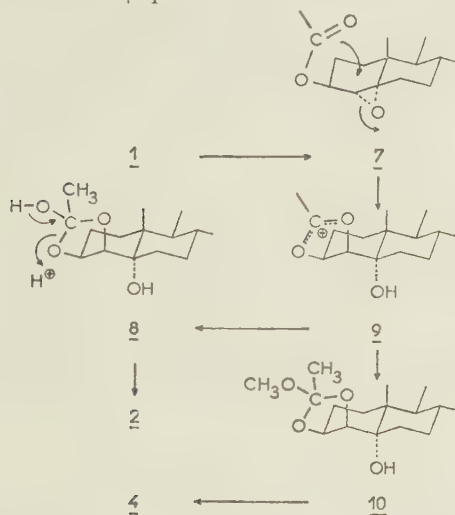
D'autre part FIESER *et al.* (8) avaient indiqué que l'ouverture de l'acétoxy-3 β époxy-4 β ,5 β cholestane **5** dans le tétrahydrofurane en présence d'acide perchlorique dilué donnait un acétoxy-3 β cholestanediol-4 β ,5 α (**6**), F = 198,5-200,5°, $[\alpha]_D + 6^\circ$, paillettes. Après avoir refait cette dernière préparation, nous avons établi que le monoacétate de FIESER était bien différent de celui de COLLINS.



Il restait donc à déterminer la structure exacte de ces deux monoacétates. Tout d'abord ces deux monoacétates donnent bien par saponification le même cholestanetriol-3 β ,4 β ,5 α (**4**), caractérisé par un acétonide **3**. Le fait que l'action de l'éthérate de trifluorure de bore sur l'acétate époxyde **1** n'ait pas permis l'introduction du fluor dans la molécule et ait donné un monoacétate de triol nous a fait penser à un blocage de la position 4 β par le groupement acétoxy-3 β voisin. Depuis les travaux de S. WINSTEIN, on connaît l'importance des effets de voisinage dans certaines réactions de molécules appropriées (9, 10). L'examen des conformations des deux époxydes **1** et **5** montre bien que seul l'acétate époxyde **1** pouvait permettre une parti-

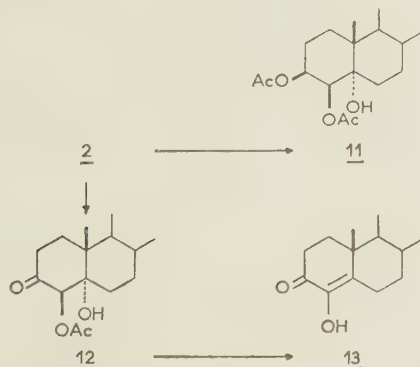
cipation du groupe acétate voisin à l'ouverture de l'époxyde selon le schéma 7. La formule de l'ion cyclique **9** ainsi obtenu respecte la règle de FURST-PLATTNER (11) pour l'ouverture diaxiale des époxydes. Par hydrolyse l'orthoacétate **8** peut finalement donner le 4-monoacétate **2**.

Par ailleurs dans un domaine voisin, KUPCHAN et al. (12) avaient signalé que l'acétoxy-3 β (5 α)-cholestanol-4 β était facilement isomérisé par l'alumine basique en acétoxy-4 β (5 α)-cholestanol-3 β plus stable.



La structure du monoacétate de COLLINS, $F = 198^\circ$, aiguilles, est bien celle d'un acétoxy-4 β cholestanediol-3 β , 5 α (**2**). En effet, ce 4-monoacétate est oxydé par le réactif de JONES-KILIANI en acétoxy-4 β hydroxy-5 α cholestanone-3 (**12**) laquelle est transformée par l'acide chlorhydrique dans l'alcool en hydroxy-4 Δ^4 -cholesténone-3 (**13**).

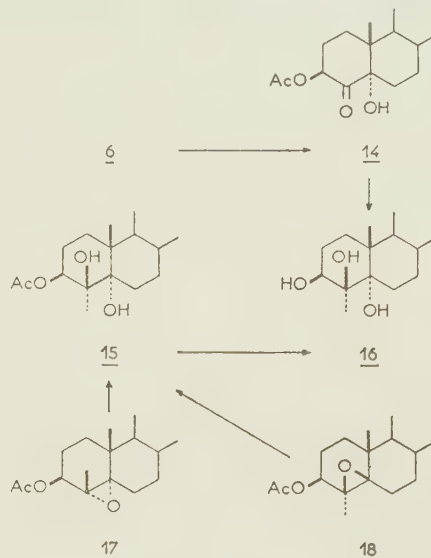
Le 4-monoacétate **2**, traité par l'anhydride acétique et la pyridine, donne le diacétoxy-3 β ,4 β cholestanol-5 α (**11**) alors que le 3-monoacétate **6** reste inchangé dans les mêmes conditions. FIESER et al. (8) avaient déjà remarqué que l'acétylation du triol **4** ne donnait que le 3-monoacétate **6** et que, pour une raison encore inconnue, le diacétate ne se forme pas.



Le 3-monoacétate **6** est oxydé par le réactif de JONES-KILIANI en acétoxy-3 β hydroxy-5 α cholestanone-4 (**14**) déjà décrite par FIESER et al. (8). Les cétones **14** et **12** sont différentes. La structure de la cétone **14** est confirmée par sa transformation en méthyl-4 α cholestanetriol-3 β , 4 β ,5 α (**16**) par action de l'iodure de méthylmagnésium. Ce triol **16** est identique à un échantillon que nous avons obtenu à partir des époxydes **17** et **18**. En effet ces deux derniers époxydes sont ouverts par les acides dilués pour donner le même 3-monoacétate **15**, qui est ensuite saponifié en triol **16**.

Le fait que l'époxyde **17**, pourtant stéréochimiquement

approprié, ne donne pas de réaction de voisinage analogue à celle de l'époxyde **1**, montre que le groupement méthyle supplémentaire en 4 β ne favorise pas la migration du groupe acétyle de la position 3 en 4. Sans doute dans un intermédiaire tel que **9**, avec un groupe méthyle en 4 α , la molécule préfère se stabiliser en donnant un 3-monoacétate plutôt qu'un 4-monoacétate tertiaire.



Enfin, nous avons examiné le comportement de l'époxyde **1** en solution dans le méthanol en présence d'éthérate de trifluorure de bore pour voir s'il était possible d'obtenir l'acétoxy-3 β méthoxy-4 β cholestanol-5 α . En fait nous n'avons obtenu que le cholestanetriol-3 β ,4 β ,5 α (**4**) avec un bon rendement. Il semble raisonnable d'expliquer cela par une réaction de voisinage conduisant encore à l'ion cyclique **9**, lequel serait transformé par le milieu en orthoester **10**. Par son volume encombrant sur la face β de la molécule, cet orthoester **10** serait peu stable et facilement hydrolysé par l'eau en triol **4**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les solvants utilisés sont tous distillés et anhydres. Les points de fusion sont pris dans des tubes capillaires et ne sont pas corrigés. Tous les pouvoirs rotatoires sont pris dans le chloroforme.

Acétoxy-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (**2**).

1° Par ouverture acido-catalysée de l'acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α cholestane **1**.

Le mode opératoire est celui décrit par D. J. COLLINS (7). Une solution d'acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α cholestane (1 g) dans l'acétone (250 ml) et l'eau (25 ml) contenant 2 ml d'acide sulfurique 2 N est laissée pendant 48 h à la température ordinaire. Après avoir évaporé l'acétone sous pression réduite, de l'eau est ajoutée et le produit est extrait à l'éther. La solution étherée est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu cristallin est recristallisé du mélange acétone-méthanol (aiguilles), $F = 187-189^\circ$; $[\alpha]_D^{20} + 23^\circ$, 890 mg (86 %). Spectre IR: 3 350 cm^{-1} (alcool), 1 710, 1 240 et 1 160 cm^{-1} (acétate).

COLLINS indique $F = 198-199^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 23^\circ$.

Le produit obtenu est homogène en chromatoplaque et a, par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 30-70, un R_f de 0,15.

Les eaux-mères de recristallisation évaporées à sec donnent deux taches en chromatoplaque qui ont, avec l'éluant précédent, des R_f égaux à 0,15 et 0,4, ce qui correspondrait à l'acétoxy-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (**2**) et à l'acétoxy-3 β cholestanediol-4 β ,5 α (**6**).

2° Par action de l'éthérate de trifluorure de bore sur l'acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α cholestane en solution dans le mélange éther-benzène.

250 mg d'acétate époxyde **1** sont dissous dans 30 ml de benzène et 15 ml d'éther. A cette solution, on ajoute 0,5 ml d'éthérate de trifluorure de bore et laisse reposer pendant 3 h à la température ordinaire; on jette alors dans une solution saturée de bicarbonate de sodium puis lave à l'eau. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du méthanol, $F = 183-184^\circ$; 125 mg (48 %).

3 recristallisations du méthanol élèvent le point de fusion à 190-191°. Ce point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon de 4-monoacétate obtenu au paragraphe précédent. Le produit obtenu est homogène en chromatoplaque et a, par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 30-70, le même R_f de 0,15 que le 4-monoacétate obtenu au paragraphe précédent. L'échantillon pour analyse fond à 190-191°.

Analyse $C_{29}H_{50}O_4$ (462,69): Calc. %: C 75,28 H 10,89
Tr. : 75,22 10,85.

Acétoxy-3 β époxy-4 β ,5 β cholestane (5).

Le produit de départ est la Δ^4 -cholesténone-3 qui est réduite en mélange des deux alcools épimères, soit par l'hydruure de lithium et d'aluminium en solution étherée (15) soit par le borohydruure de potassium en solution méthanolique (16).

Le produit brut obtenu est époxydé pendant 48 h à 0° par une solution étherée d'acide monoperphthalique. Après extraction le produit huileux obtenu est acétylé par le mélange anhydride acétique-pyridine pendant une nuit à la température ordinaire. Après extraction, le produit cristallin obtenu est chromatographié sur alumine neutre. L'époxyde attendu est élué par l'éther de pétrole et recristallisé de l'éthanol, $F = 85-86^\circ$.

PLATTNER et al. (15) indiquent $F = 88-89^\circ$.

Rendement à partir de la Δ^4 -cholesténone-3: 45 %.

Acétoxy-3 β cholestanediol-4 β ,5 α (6).

Les deux procédés indiqués sont ceux décrits par L. F. FIESER, T. GOTO et B. K. BHATTACHARYA (8).

1° Par ouverture acido-catalysée de l'acétoxy-3 β époxy-4 β ,5 β cholestane (5).

Une solution de 200 mg d'acétoxy-3 β époxy-4 β ,5 β cholestane **5** dans 4 ml de tétrahydrofurane est traitée par 0,6 ml d'acide perchlorique à 30 % pendant 4 h à la température ordinaire. Cette solution est alors diluée à l'éther puis lavée plusieurs fois à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le résidu cristallin est recristallisé trois fois du méthanol (paillettes), $F = 188-193^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 10^\circ$, donnant une dépression du point de fusion à 160-175° par mélange avec l'acétoxy-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (**2**). FIESER et al. indiquent $F = 196-199^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 6^\circ$.

Spectre IR: 3 350 cm^{-1} (alcool), 1 710, 1 235 et 1 160 cm^{-1} (acétate). Le produit obtenu est homogène en chromatoplaque et a, par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 30-70, un R_f égal à 0,4.

Les eaux-mères de recristallisation évaporées à sec donnent trois taches en chromatoplaque qui ont, avec l'éluant précédent, des R_f égaux à 0,05, 0,15 et 0,4, ce qui correspondrait, pour les deux derniers, à l'acétoxy-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (**2**) et à l'acétoxy-3 β cholestanediol-4 β ,5 α (**6**).

2° Par acétylation du cholestanetriol-3 β ,4 β ,5 α (**4**).

400 mg de triol sont dissous dans 5 ml de pyridine et traités par 5 ml d'anhydride acétique. Après une nuit à la température ordinaire, on jette dans l'eau glacée et essore le produit cristallin obtenu qui est recristallisé du méthanol (paillettes), $F = 188-190^\circ$.

Ce produit est homogène en chromatoplaque et a, par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 30-70, un R_f de 0,4.

Cholestanetriol-3 β ,4 β ,5 α (4).

1° Par saponification de l'acétoxy-4 β cholestanediol-3 β ,5 α selon D. J. COLLINS (7).

4 g du 4-monoacétate **2** sont traités par 480 ml de potasse méthanolique à 2 % pendant 2 h à reflux. Le produit est isolé de la manière habituelle. La solution étherée, après séchage sur sulfate de sodium, est concentrée à chaud; le produit cristallise dans l'éther bouillant sous forme de paillettes. Après dilution avec de

la ligroïne Eb 60-80°, les cristaux sont filtrés, $F = 209-210^\circ$; 3,1 g (85 %).

COLLINS indique $F = 215-216^\circ$ pour le monohydrate; FIESER et al. indiquent $F = 209-213^\circ$ pour un triol obtenu par saponification du 3-monoacétate **6**.

2° Par action de l'éthérate de trifluorure de bore sur l'acétoxy-3 β époxy-4 α ,5 α cholestane **1** en solution dans le méthanol.

2 g d'acétate époxyde **1** sont dissous par chauffage dans 140 ml de méthanol et, après refroidissement, traités par 2 ml d'éthérate de trifluorure de bore. On laisse reposer pendant 2 h 30 à la température ordinaire puis dilue à l'eau, extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit cristallin est recristallisé du méthanol, $F = 203-205^\circ$; 1,6 g (84 %).

Le spectre IR présente une large bande alcool et pas de bande carbonyle.

3° Par saponification de l'acétoxy-3 β cholestanediol-4 β ,5 α selon FIESER et al. (8).

70 mg du 3-monoacétate **6** sont traités par 10 ml de potasse méthanolique à 2 % pendant 2 h à reflux. Le produit est isolé de la manière habituelle et recristallisé du méthanol, $F = 200-202^\circ$.

Ces trois méthodes donnent des produits qui sont homogènes en chromatoplaque et ayant le même R_f . Il n'y a pas de dépression du point de fusion par mélange entre eux.

Diacétoxy-3 β ,4 β cholestanol-5 α (11).

300 mg d'acétoxy-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (**2**) sont dissous dans 5 ml de pyridine et traités par 2,5 ml d'anhydride acétique. Après avoir laissé reposer pendant une nuit à la température ordinaire et extrait de la manière habituelle, le produit obtenu est recristallisé du méthanol (aiguilles), $F = 135^\circ$; 250 mg (76 %).

Spectre IR: 3 330 cm^{-1} (alcool), 1 710 cm^{-1} (acétate).

Ce produit est homogène en chromatoplaque.

L'échantillon pour analyse fond à 136-137°, $[\alpha]_D^{20} + 11^\circ$ ($c = 0,5$).

Analyse $C_{31}H_{52}O_5$ (504,73): Calc. %: C 73,76 H 10,38
Tr. : 73,93 10,22.

Acétone de cholestanetriol-3 β ,4 β ,5 α (3).

100 mg de triol **4** sont dissous dans 5 ml d'acétone contenant une goutte d'acide perchlorique concentré. Après avoir laissé reposer une nuit à la température ordinaire, la solution qui est devenue jaune est versée dans l'eau et le produit extrait à l'éther. Le traitement habituel donne un produit cristallin qui est recristallisé une fois de l'acétone, $F = 132^\circ$.

Deux recristallisations du méthanol élèvent le point de fusion à 146-147°.

L'échantillon pour analyse fond à 146-147°, $[\alpha]_D^{20} + 13^\circ$ ($c = 0,4$).

Analyse $C_{30}H_{52}O_3$ (460,72): Calc. %: C 78,20 H 11,38
Tr. : 78,20 11,40.

Acétoxy-4 β hydroxy-5 α cholestanone-3 (12).

1 g d'acétoxy-4 β cholestanediol-3 β ,5 α (**2**) sont dissous dans 200 ml d'acétone. La solution est refroidie à 0° puis traitée par 4 ml de réactif de JONES-KILIANI. On agite magnétiquement pendant 10 mn à 0° puis dilue à l'eau et évapore la majeure partie de l'acétone sous vide. On extrait à l'éther et lave à l'acide sulfurique dilué, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, l'éther est évaporé et le résidu cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-ligroïne Eb 60-80° (aiguilles), $F = 167-168^\circ$; 770 mg (77 %).

Il y a dépression du point de fusion par mélange avec l'acétoxy-3 β hydroxy-5 α cholestanone-4 (**14**), $F = 178-181^\circ$.

L'échantillon pour analyse fond à 168-169°, $[\alpha]_D^{20} + 98^\circ$ ($c = 0,65$), $\Delta\epsilon_{303} = + 2,565$ (dioxanne) (*).

Analyse $C_{29}H_{48}O_4$ (460,67): Calc. %: C 75,60 H 10,50
Tr. : 75,66 10,62.

(*) Les courbes de dichroïsme circulaires ont été enregistrées par M^{lle} H. HERRMANN au laboratoire de MM. les Professeurs LEVISALES et OURISSON que nous remercions vivement.

Acétoxy-3 β hydroxy-5 α cholestanone-4 (14).Méthyl-4 α cholestanetriol-3 β ,4 β ,5 α (16).

Le même traitement que le précédent, appliqué à 1 g d'acétoxy-3 β cholestanediol-4 β ,5 α (6), a donné par recristallisation du méthanol 670 mg (67 %) de produit F = 178-181°, $[\alpha]_D + 9^\circ$, $\Delta\varepsilon_{306} = -0,946$ (dioxanne) (*). FIESER et al. (8) indiquent F = 178-182°.

Hydroxy-4 Δ^4 -cholesténone-3 (13).

200 mg d'acétoxy-4 β hydroxy-5 α cholestanone-3 (12) sont dissous dans 12 ml d'éthanol à 95° et traités par 0,3 ml d'acide chlorhydrique concentré. Cette solution est chauffée à reflux pendant 3 h. La dilution à l'eau donne des aiguilles qui sont recristallisées du méthanol, F = 143-144°.

Spectre UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 278,5 \text{ m}\mu$ ($\varepsilon = 11\,700$).

FIESER et al. (18) indiquent pour ce produit F = 150-151°;

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 278 \text{ m}\mu$ ($\varepsilon = 13\,000$).

Le produit que nous avons préparé ne donne pas de dépression du point de fusion par mélange avec un échantillon authentique, F = 142-144°, préparée selon CAMERINO et al. (17) à partir de l'époxy-4 β ,5 β cholestanone-3.

La même opération faite sur 100 mg d'acétoxy-3 β hydroxy-5 α cholestanone-4 (14) a donné un produit qui, recristallisé 3 fois du méthanol, fond à 145-155° et dont le spectre UV ne montre aucune absorption même à forte concentration.

Acétoxy-3 β méthyl-4 α cholestanediol-4 β ,5 α (15).

1° A partir de l'acétoxy-3 β méthyl-4 β époxy-4 α ,5 α cholestane (17).

800 mg de l'époxyde 17 sont dissous dans 200 ml d'acétone contenant 20 ml d'eau. On y ajoute 0,2 ml d'acide sulfurique 2 N et laisse 48 h à la température ordinaire. L'acétone est évaporé sous vide et le produit extrait à l'éther. La solution étherée est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit obtenu est recristallisé du mélange acétone-eau. L'échantillon pour analyse fond à 188-189°, $[\alpha]_D + 48^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_4$ (476,72): Calc. %: C 75,58 H 11,00
Tr. : 75,81 10,98.

2° A partir de l'acétoxy-3 β méthyl-4 α époxy-4 β ,5 β cholestane (18).

200 mg de l'époxyde 18 sont dissous dans 4 ml de tétrahydrofurane et traités par 0,6 ml d'acide perchlorique à 30 %. On laisse 4 h à la température ordinaire puis dilue à l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit cristallin obtenu est recristallisé du mélange acétone-eau et fond à 187-190°. Ce point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon du produit préparé au paragraphe précédent.

La chromatoplaque de ces deux produits montre qu'ils ont le même R_f par élution avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 30-70.

On prépare le magnésien de l'iodure de méthyle dans 15 ml d'éther à partir de 240 mg de magnésium et 0,65 ml d'iodure de méthyle. On y ajoute 500 mg d'acétoxy-3 β hydroxy-5 α cholestanone-4 (14) dissous dans 15 ml d'éther et 5 ml de benzène. On laisse au repos une nuit puis agite magnétiquement pendant une journée. Après 24 h de réaction à température ordinaire, la solution organique est versée dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, lavée avec une solution diluée de thiosulfate de sodium puis à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, l'évaporation des solvants donne un produit cristallin qui recristallise mal du méthanol; il est chromatographié sur 15 g de Florisil. L'élution avec le mélange éther-benzène 1-1 donne 150 mg de produit brut qui recristallisé deux fois du mélange acétone-eau fond à 202-203°.

Ce point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon préparé par saponification à l'aide de potasse méthanolique à 2 % de l'acétoxy-3 β méthyl-4 α cholestanediol-4 β ,5 α (15). Une chromatoplaque confirme l'homogénéité et l'identité des produits préparés par les deux méthodes.

Spectre IR: 3 330 cm^{-1} (alcool).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) H. B. HENBEST et T. I. WRIGLEY, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 4765.
- (2) A. BOWERS et H. J. RINGOLD, *Tetrahedron*, 1958, **3**, 14.
- (3) J. PEREZ RUELAS, J. IRIARTE, F. KINCL et C. DJERASSI, *J. org. Chem.*, 1958, **23**, 1744.
- (4) J. A. EDWARDS, H. J. RINGOLD et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 2318.
- (5) A. BOWERS, L. CUELLAR IBANEZ et H. J. RINGOLD, *Tetrahedron*, 1959, **7**, 138 et 153.
- (6) A. BOWERS, E. DENOT, R. URQUIZA et L. M. SANCHEZ-HIDALGO, *Tetrahedron*, 1960, **8**, 116.
- (7) D. J. COLLINS, *J. chem. Soc.*, 1959, p. 3919.
- (8) L. F. FIESER, T. GOTO et B. K. BHATTACHARYYA, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 1700.
- (9) S. WINSTEIN et R. E. BUCKLES, *J. amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 2780 et 2787; — S. WINSTEIN, H. V. HESS et R. E. BUCKLES, *ibid.*, 1942, **64**, 2796; — S. WINSTEIN et R. M. ROBERTS, *ibid.*, 1953, **75**, 2297.
- (10) W. LWOWSKI, *Angew. chem.*, 1958, **70**, 483.
- (11) A. FURST et PL. A. PLATTNER, *Abstracts of Papers*, 12 th International Congress of Pure and Applied Chemistry (New York), 1951, p. 405.
- (12) S. M. KUPCHAN, P. SLADE, R. J. YOUNG et G. W. A. MILNE, *Tetrahedron*, 1962, **18**, 499.
- (13) S. JULIA et J. P. LAVAUX, *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 733.
- (14) S. JULIA, J. P. LAVAUX, C. MOUTONNIER et B. DECOUVERLAERE, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 1997.
- (15) PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER et A. B. KULKARNI, *Helv. chim. Acta.*, 1949, **32**, 265.
- (16) F. SONDHEIMER et Y. KLIBANSKY, *Tetrahedron*, 1959, **5**, 15.
- (17) B. CAMERINO, B. PATELLI, A. VERCELLONE et F. MEDA, *Il Farmaco*, 1956, **11**, 586; *Chem. Abstr.*, 1957, **51**, 2008.
- (18) L. F. FIESER et R. STEVENSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 1728.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I

Généralités	5
-------------------	---

CHAPITRE II

Dérivés du méthyl-4 β (5 α)-cholestane, du méthyl-4 β (5 α)-prégnane, du méthyl-4 β (5 α)-androstane	7
Partie expérimentale	10

CHAPITRE III

Dérivés du méthyl-4 α (5 α)-cholestane et du méthyl-4 α (5 α)-prégnane	15
Partie expérimentale	17

CHAPITRE IV

Sur la participation du groupement acétate voisin aux réactions de l'époxy-4 α ,5 α acétoxy-3 β cholestane	22
Partie expérimentale	23

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

*Résonance magnétique nucléaire: Applications à la détermination des conformations.
Exemples en série stéroïde.*

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 26 mai 1963.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.
